

SÉRIE A, N° 3307

N° D'ORDRE :
4179

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

THÉRÈSE NEVEU

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU MÉTABOLISME DE
L'HISTAMINE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 27 Avril 1960 devant la Commission d'examen

MM. MONNIER.....	<i>Président.</i>
SOULAIRAC....	} <i>Examineurs.</i>
M ^{me} CHAIX.....	

MASSON ET C^{ie} ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS, VI^e

1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553815_0020

SÉRIE A. N° 3307

N° D'ORDRE :
4179

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

THÉRÈSE NEVEU

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU MÉTABOLISME DE
L'HISTAMINE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 27 Avril 1960 devant la Commission d'examen

MM. MONNIER..... *Président.*

SOULAIRAC.... }
M^{me} CHAIX..... } *Examineurs.*

MASSON ET C^{ie} ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS, VI^e

1960

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen..... J. PÉRÈS

PROFESSEURS

G. JULIA.....	T	Analyse sup. et Algèbre sup.	BRELOT.....	T	Calcul différentiel.
FOCH.....	T	Mécan. phys. et expériment.	NORMANT.....	T	Chimie organique.
DE BROGLIE.....	T	Théories physiques.	BENARD.....	T	Chimie (P.C.B.).
PRENANT.....	T	Anatomie et Histol. comp.	BUVAT.....	T	Botanique (E.N.S.).
PÉRÈS.....	T	Mécan. des Fluides et appl.	DUGUÉ.....	T	Statistiques mathéma.
M. CURIE.....	T	Physique (S.P.C.N.).	GELOSO.....	T	Chimie (S.P.C.N.).
BARRADÉ.....	T	Géol. struct. et Géol. appl.	SOULAIRAC.....	T	Psychophysiologie.
J. BOURCART.....	T	Géogr. phys. et Géol. dynam.	ULRICH.....	T	Physiologie végétale.
PLANTEFOL.....	T	Botanique.	MARÉCHAL.....	T	Optique théorique et appli- quée.
GRASSÉ.....	T	Évolution des êtres organisés.	KIRRMANN.....	T	Théories chimiques.
PRÉVOST.....	T	Chimie organique.	CHADEFAUD.....	T	Botanique.
BOULIGAND.....	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	DESTRIAU.....	T	Physique (M.P.C.).
CHAUDRON.....	T	Chimie appliquée.	Mlle LE BRETON.....	T	Physiologie générale.
WYART.....	T	Minéralogie.	SALEM.....	T	Mathématiques générales.
TEISSIER.....	T	Zoologie.	LELONG.....	T	Mathématiques générales.
MANGENOT.....	T	Biologie végétale.	DEVILLERS.....	T	Anatom. et Histol. comparées.
P. AUGER.....	T	Physique quantique et relativité.	EHRESMANN.....	T	Topologie algébrique.
MONNIER.....	T	Physiologie générale.	FRANÇON.....	T	Physique (S.P.C.N.).
PIVETEAU.....	T	Paléontologie.	GLANGEAUD.....	T	Géogr. phys. et Géol. dyn.
ROCARD.....	T	Physique (E.N.S.).	GODEMENT.....	T	Mathématiques (M.P.C.).
H. CARTAN.....	T	Mathématiques (E.N.S.).	PISOT.....	T	Calcul des Probabilités.
LAFFITTE.....	T	Chimie générale.	ROCH E.....	T	Géologie.
FAYARD.....	T	Géométrie supérieure.	SCHATZMANN.....		Astrophysique.
COULOMB.....	T	Physique du Globe.	TERMIER.....	T	Paléontologie stratigraphique.
Mlle COUSIN.....	T	Biologie animale (S.P.C.N.).	ZAMANSKY.....	T	Mathématiques générales.
CHRÉTIEN.....	T	Chimie minérale.	LENNUIER.....		Physique (M.G.P.).
P. DRACH.....	T	Zoologie.	RIZET.....		Génétique.
KASTLER.....	T	Physique (E.N.S.).	ROUTHIER.....		Géologie Appliquée.
EPHRUSSI.....	T	Génétique.	Mme TONNELAT.....	T	Théories physiques.
WURMSER.....	T	Biologie physico-chimique.	DIXMIER.....	T	Mathématiques (M.P.C.).
RIVIÈRE.....	T	Géologie (S.P.C.N.).	SOUCHAY.....	T	Chimie générale.
GAUTHERET.....	T	Biologie végétale (P.C.B.).	AIGRAIN.....	T	Électrotechnique.
LUCAS.....	T	Recherches physiques.	BRUSSET.....		Chimie minérale.
A. THOMAS.....	T	Biologie cellulaire.	M. LEVY.....		Physique théorique.
ARNULF.....	T	Optique appliquée.	Mme CHAIX.....		Chimie biologique.
M. MORAND.....	T	Enseignement de Physique.	Mme HUREL-Py.....		Biologie végétale (P.C.B.).
SOLEILLET.....	T	Physique.	PIAUX.....		Chimie (P.C.B.).
FORTIER.....	T	Mécanique expérimentale des fluides.	BRUN.....		Mécan. expériment. des fluides.
DANJON.....	T	Astronomie.	LEDERER.....	T	Chimie des substances orga- niques naturelles.
LAPORTE.....	T	Physique générale et Radio- activité.	Mme DUBREIL.....	T	Mathématiques.
JANET.....	T	Mécan. anal. et Méc. céleste.	Mme LELONG.....	T	Mathématiques (E.N.S.).
PETIT.....	T	Biologie maritime.	BELLAIR.....	T	Géologie (S.P.C.N.).
QUENEY.....	T	Météor. et dynam. atmosph.	COTTE.....	T	Physique (M.P.C.).
GALLIEN.....	T	Embryologie.	DUBOIS J. E.....	T	Chimie (S.P.C.N.).
EICHORN.....	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).	LAMOTTE.....		Zoologie (E.N.S.).
DE CUGNAC.....	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).	LE ROLLAND.....		Méc. des fluides.
Mlle CAUCHOIS.....	T	Chimie physique.	MICHEL André.....	T	Chimie (S.P.C.N.).
THELLIER.....	T	Physique du Globe.	OLMER.....	T	Énergétique générale.
L'HÉRITIER.....	T	Génétique.	ROUAULT.....	T	Physique générale.
GRIVET.....	T	Radioélectricité.	GAUTHIER.....	T	Mécanique appliquée.
PONCIN.....	T	Mécanique générale.	BARCHIEWITZ.....		Chimie physique.
DUBREIL.....	T	Arith. et théorie des nombres.	BROSSEL.....		Physique atomique.
QUELET.....	T	Chimie organique.	BUSER.....		Biologie animale (P.C.B.).
CAGNIARD.....	T	Géophysique appliquée.	CAMUS.....		Biologie végétale (P.C.B.).
CHAMPETIER.....	T	Chimie macromoléculaire.	CASTAING.....		Physique générale.
CUVILLIER.....	T	Géol. struct. et Géol. appl.	CURIEN.....		Minéralogie et cristallogra- phie.
JUNG.....	T	Pétrographie.	MOYSE.....		Physiologie végétale.
TRILLAT.....	T	Microsc. et Diffr. électron.	NOIROT.....		Évolution des Êtres organis.
WIEMANN.....	T	Chimie organique. et structu- rale.	PANNETIER.....		Chimie (S.P.C.N.).
JACQUINOT.....	T	Spectroscopie et Phys. céleste	POSSOMPES.....		Biologie animale (P.C.B.).
VASSY.....	T	Physique de l'atmosphère.	PULLMANN.....		Chimie théorique.
DESTOUCHES.....	T	Théories physiques.	TEILLAC.....		Physique nucl. et Radioactiv.
M. PRUVOST.....	T	Géologie.	TONNELAT.....		Biologie physico-chimique.
AMIEL.....	T	Chimie générale (P.C.B.).	VILLE.....		Économétrie.
HOCART.....	T	Minéralogie.	WILLEMART.....		Chimie (P.C.B.).
J. P. MATHIEU.....	T	Physique (P.C.B.).	DODÉ.....	T	Chimie.
COUTEAUX.....	T	Biologie animale (P.C.B.).	FREYMANN.....	T	Physique (S.P.C.N.).
MAY.....	T	Biologie animale (P.C.B.).	GUINOCHE.....	T	Biologie végétale (Orsay).
CHOQUET.....	T	Calcul différentiel et intégral.	ROLLET.....	T	Chimie (P.C.B.).
FELDMANN.....	T	Biologie (P.C.B.).	Mlle JOSIEN.....	T	Chimie (P.C.B.).
GUINIER.....	T	Physique des solides.	CHEVALLEY.....	T	Géométrie algébrique et théo- rie des groupes.
JOST.....	T	Physiologie comparée.	ARNOULT.....	T	Physique (Orsay).
FORTET.....	T	Calcul des probabilités.	CHAPELLE.....	T	Physique (Orsay)
SCHWARTZ.....	T	Calcul différentiel et intégral.	DELANGE.....	T	Mathématiques (Orsay).
CHOARD.....	T	Physiologie végétale.	DENY.....	T	Mathématiques (Orsay).
MALAVARD.....	T	Aviation.	GERMAIN P.....	T	Mécanique théor. des fluides.
			LUCAS G.....	T	Géologie.

Secrétaire général..... C. MONIER

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU MÉTABOLISME DE L'HISTAMINE

PAR

Th. NEVEU

(Laboratoire de Médecine expérimentale de la Clinique Médicale de l'hôpital
Broussais, P^r PASTEUR VALLERY-RADOT et Association Claude Bernard,
D^r B. N. HALPERN).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	4
--------------------	---

Première Partie : Travaux antérieurs. Répartition et forme biochimique de l'histamine.

CHAPITRE PREMIER. — RÉPARTITION ET LOCALISATION DE L'HISTAMINE ENDOGENE.....	6
A. — Historique.....	6
B. — Répartition de l'histamine tissulaire.....	6
C. — Localisation de l'histamine tissulaire.....	8
D. — Localisation intracellulaire de l'histamine.....	9
CHAPITRE II. — FORME BIOCHIMIQUE DE L'HISTAMINE ENDOGENE.....	10
A. — Origine de l'histamine.....	10
B. — Forme biochimique de l'histamine.....	11
C. — Identification de l'histamine tissulaire	12
1 ^o Identification chimique	12
2 ^o Identification biologique	12
D. — Sort de l'histamine dans l'organisme.....	13
1 ^o Oxydation enzymatique	13
a) Étude de l'enzyme.....	13
b) Métabolites produits par cette oxydation.....	15
2 ^o Conjugaison.....	16
a) Acétylhistamine	16
b) Méthylhistamine	17

Deuxième Partie : Recherches personnelles.

CHAPITRE PREMIER. — HISTAMINE SANGUINE, TISSULAIRE ET URINAIRE CHEZ L'ANIMAL TÉMOIN.....	18
I. — Techniques.....	18
A) Dosage de l'histamine plasmatique.....	18
B) Dosage de l'histamine tissulaire.....	19

C) Dosage de l'histamine dans les urines.....	19
1° Récolte des urines	19
2° Séparation de l'histamine libre et de l'histamine conjuguée ...	19
II. — <i>Résultats</i>	21
A) Étude chez le Chien.....	21
1° Histamine plasmatique	21
2° Histamine urinaire	22
B) Étude chez le Rat.....	22
1° Animaux témoins	23
a) Histamine plasmatique.....	23
b) Histamine tissulaire	23
c) Histamine urinaire.....	24
2° Animaux traités par l' α -aminoguanidine	25
a) Histamine plasmatique.....	26
b) Histamine tissulaire	26
c) Histamine urinaire	27
CHAPITRE II. — SORT DE L'HISTAMINE INJECTÉE.....	27
I. — <i>Histamine normale</i>	27
A) Élimination urinaire.....	27
1° Animaux témoins	27
2° Animaux prétraités par l' α -aminoguanidine.....	28
B) Disparition de l'histamine du sang circulant.....	29
1° Animaux intacts	30
a) Animaux témoins.....	30
b) Animaux prétraités par l' α -aminoguanidine.....	31
c) Animaux prétraités par l'association isopropylisoniazide et α -aminoguanidine	31
2° Animaux à reins exclus	31
a) Animaux témoins	31
b) Animaux traités par l' α -aminoguanidine	31
3° Animaux entérectomisés	31
II. — <i>Histamine marquée au ^{14}C</i>	32
A) Techniques.....	32
B) Résultats	32
1° Répartition de la radioactivité.....	33
a) Animaux témoins	33
b) Animaux à reins exclus	34
2° Cinétique de la destruction de l'histamine radiomarquée.....	35
a) Animaux intacts	36
1. Histamine sanguine	36
2. Dégradation de l'histamine fixée par les tissus.....	37
3. Histamine urinaire.....	38
b) Animaux à reins exclus.....	38
1. Histamine sanguine	38
2. Histamine tissulaire.....	39
c) Animaux à reins exclus et prétraités par l' α -aminoguanidine.....	40
1. Histamine sanguine	40
2. Histamine tissulaire.....	41
DISCUSSION.....	43
CHAPITRE III. — MODALITÉS DE LIBÉRATION DE L'HISTAMINE ENDOGÈNE.....	46
I. — Notion de substances histamino-libératrices et leur classification..	46
1° Substances à faible poids moléculaire.....	48
2° Substances macromoléculaires.....	48

II. — Symptomatologie produite par les substances histamino-libératrices.....	49
A) Étude chez le Chien.....	50
B) Étude chez le Rat.....	53
III. — Cinétique de la libération d'histamine.....	54
A) Étude chez le Chien.....	54
B) Étude chez le Rat.....	55
1° Animaux témoins.....	56
a) Histamine plasmatique.....	56
b) Histamine éliminée dans les urines.....	56
2° Animaux traités par l' α -aminoguanidine.....	58
a) Histamine plasmatique.....	59
b) Histamine éliminée dans les urines.....	59
3° Animaux en état d'hypothermie profonde.....	60
IV. — État réfractaire et protection croisée.....	61
A) Étude chez le Chien.....	63
1° État réfractaire créé par les substances histamino-libératrices entre elles.....	63
2° Interférence des substances histamino-libératrices et de l'anaphylaxie.....	67
B) Étude chez le Rat.....	67
C) Discussion.....	69
DISCUSSION.....	70
CHAPITRE IV. — INFLUENCE DE LA CORTISONE SUR LA BIOSYNTHÈSE DE L'HISTAMINE.....	72
I. — Techniques.....	73
II. — Résultats.....	75
A) Effet d'un traitement prolongé par la cortisone sur l'élimination de l'histamine urinaire après injection d'une même dose de 1935 L. .	75
B) Influence de la cortisone sur l'élimination urinaire de l'histamine chez les animaux préalablement soumis à un traitement par le 48/80.....	76
C) Influence de la cortisone sur l'élimination urinaire de l'histamine chez les animaux préalablement soumis à un traitement par le 1935 L.....	77
CONCLUSIONS.....	78
BIBLIOGRAPHIE.....	81

INTRODUCTION

La masse considérable des travaux réalisés au cours de ces dernières années tend à démontrer que l'ester acétique de choline ainsi que l'adrénaline et son dérivé déméthylé interviennent comme médiateurs de la transmission nerveuse, plus particulièrement dans la sphère du système neurovégétatif. Les tentatives d'attribuer un rôle similaire à l'histamine sont restées peu concluantes.

Cependant, la répartition ubiquitaire de l'histamine dans les divers tissus des Mammifères, jointe à des propriétés physiologiques extrêmement puissantes, justifie l'hypothèse que sa présence est liée à une fonction déterminée.

Si la participation de l'histamine à la régulation des fonctions physiologiques reste encore à établir, il existe toute une série de preuves convergentes qui ne laissent aucun doute sur l'intervention de cette amine dans divers processus pathologiques élémentaires. L'histamine intervient sûrement dans l'organisation de la réaction inflammatoire, que celle-ci soit de nature physique, chimique ou biologique. L'histamine joue également un rôle essentiel dans divers processus allergiques.

Ces faits soulignent l'intérêt biologique de l'histamine et expliquent le nombre considérable de travaux qui sont consacrés tous les ans au rôle physiologique ou pathologique de cette amine.

Des perspectives nouvelles ont été ouvertes dans nos connaissances de la biochimie et de la physiologie de l'histamine par la découverte récente des antagonistes spécifiques de l'histamine, par celle des substances histaminolibératrices et surtout par l'emploi de l'histamine marquée au ^{14}C .

Depuis 5 ans, nous poursuivons dans le laboratoire de Monsieur B. N. HALPERN des recherches sur les modalités de la libération de l'histamine cellulaire et sur le métabolisme de cette amine, qu'elle soit formée par voie endogène ou introduite dans l'organisme. Ces recherches nous ont permis d'éclaircir un certain nombre de points demeurés obscurs et ce sont les résultats de ces travaux que nous allons exposer et discuter dans cette thèse.

Nous avons étudié plus particulièrement :

- la répartition tissulaire et les formes biochimiques de l'histamine,
- le sort de l'histamine injectée,
- les diverses modalités de la libération de l'histamine endogène chez le Chien et chez le Rat,
- et, enfin, l'action de la cortisone sur la biosynthèse de l'histamine.

Nous voudrions exprimer ici notre respectueuse reconnaissance à Monsieur le Professeur Pasteur VALLERY-RADOT, Professeur de la Clinique Médicale Propédeutique de l'Hôpital Broussais qui nous a témoigné beaucoup de bienveillance.

Monsieur B. N. HALPERN, Directeur de Recherches au C.N.R.S., a été l'inspirateur de ce travail et en lui manifestant un intérêt continu, il nous a constamment guidée dans la réalisation de cette étude. Qu'il veuille bien

trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre sincère attachement.

Nous prions Monsieur le Professeur A. M. MONNIER qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse, d'accepter l'expression de notre vive reconnaissance.

Nous remercions Monsieur le Professeur SOULAIRAC qui a accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Nous désirons exprimer tous nos sincères remerciements à Madame le Professeur P. CHAIX, qui nous a accueillie avec beaucoup de bienveillance et qui nous a prodigué de précieux conseils dans la présentation et la rédaction de ce mémoire.

Nous remercions Madame le Docteur A. HOLTZER qui nous a introduite dans le milieu scientifique et nous a toujours manifesté beaucoup de cordialité.

Nous tenons à adresser tout particulièrement nos remerciements très amicaux à Mademoiselle A. BRANELLEC dont l'aide technique précieuse nous a permis de réaliser les nombreuses expériences de ce travail.

Nous exprimons toute notre reconnaissance et notre sincère amitié à nos camarades de laboratoire : Messieurs les D^{rs} G. BIOZZI, R. BINAGHI, A. J. MEYER, Monsieur et Madame P. LIACOPOULOS, Mesdemoiselles C. STIFFEL et D. MOUTON, Madame C. MARTIAL, qui, par leur aide et leur soutien constants nous ont permis de mener à bien nos recherches.

Enfin, nous ne voudrions pas oublier Mesdames TRÉFOUEL et KAMINSKI qui nous ont préparé l'acétylhistamine et l'ovomucoïde nécessaires à nos expériences et auxquelles nous adressons nos très vifs remerciements.

PREMIÈRE PARTIE

TRAVAUX ANTÉRIEURS

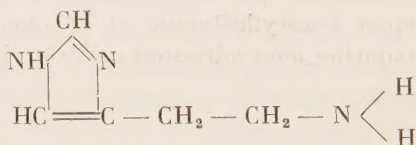
RÉPARTITION ET FORME BIOCHIMIQUE DE L'HISTAMINE

CHAPITRE PREMIER.

RÉPARTITION ET LOCALISATION DE L'HISTAMINE ENDOGÈNE

A. — Historique.

En 1907, WINDAUS et VOGT synthétisent pour la première fois l'histamine ou β - imidazoléthylamine, dont la formule est la suivante :



En poursuivant des études sur les propriétés physiologiques des extraits d'ergot de seigle, ACKERMANN et KUTSCHER (1910), d'une part, et BARGER et DALE (1910), d'autre part, ont identifié à peu près en même temps l'histamine comme un des constituants de l'ergot de seigle.

La démonstration et l'identification chimique de l'histamine dans les tissus des organismes supérieurs, à l'exclusion de sa formation par fermentation bactérienne n'ont été faites qu'en 1927 par BEST, DALE, DUDLEY et THORPE.

B. — Répartition de l'histamine tissulaire.

Chez les Mammifères, il n'existe pas de tissus qui ne contiennent de l'histamine en plus ou moins grande quantité.

Dans la figure 1 nous avons réuni les données trouvées dans la littérature, relatives à la teneur en histamine des principaux tissus chez diverses espèces animales et auxquelles nous avons ajouté nos résultats personnels.

D'une espèce animale à l'autre, des écarts considérables sont observés dans la répartition tissulaire de l'histamine.

Le tissu du système nerveux central ne contient que des quantités minimales d'histamine. WERLE (1936), WERLE et HERRMANN (1937), U. S. VON EULER

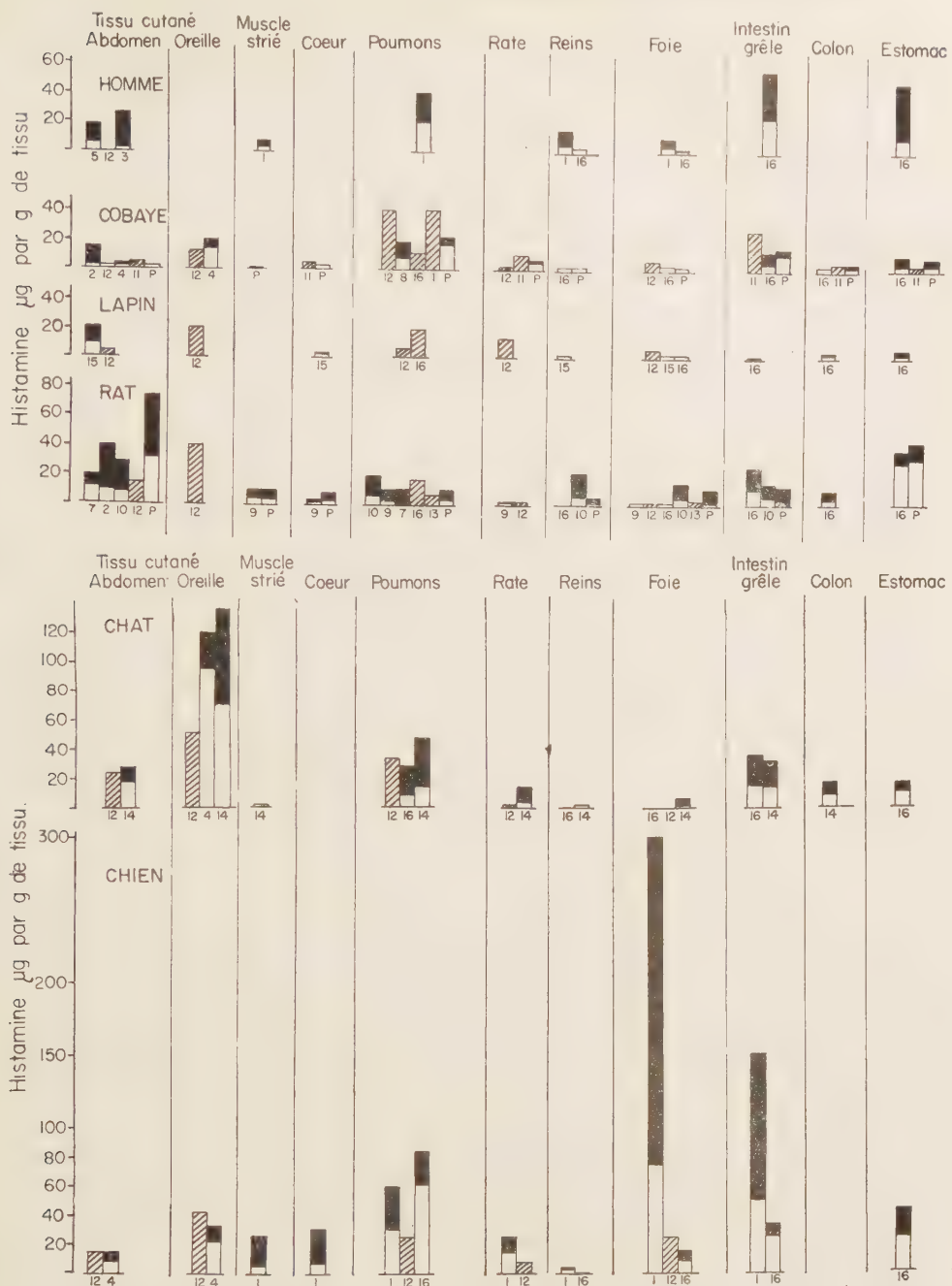


FIG. 1. — Comparaison des valeurs trouvées dans la littérature relatives à la teneur en histamine de différents tissus, chez diverses espèces animales, déterminées à l'aide de la méthode biologique à l'exception de la référence 15.

Les colonnes noires indiquent les chiffres extrêmes entre lesquels les déterminations varient. Lorsque les auteurs n'ont publié que le chiffre moyen de la teneur des tissus en histamine, celui-ci est représenté par une colonne hachurée.

Les références utilisées sont les suivantes :

1. — EISA (1946)
2. — EMMELIN (1945)
3. — FELDBERG et LOESER (1954)
4. — FELDBERG et MILES (1953)
5. — GATE et coll. (1944)
6. — HALPERN et BRIOT (1954)
7. — JAKES (1954)
8. — LEMARCHE et coll. (1956)
9. — MARTIN et VALENTA (1939)
10. — MARUNO (1958)
11. — MONGAR et SCHILD (1952)
12. — PARATT et WEST (1957)
13. — ROSE et BROWNE (1941)
14. — SMITH (1953)
15. — TARRAS-WAHLBERG (1937)
16. — WATON (1956)

P. — Travaux personnels.

(1948-49 et 1949), HARRIS, JACOBSON et KAHLSON (1951) ont montré que le système nerveux central, à l'exception de la région de la posthypophyse, ne renferme que des traces d'histamine. Le taux d'histamine est le plus élevé dans le système nerveux parasympathique et dans les fibres sympathiques postganglionnaires.

Il est remarquable de constater que le taux d'histamine le plus élevé se trouve dans les tissus qui constituent l'interface entre le milieu intérieur et le milieu extérieur de l'organisme : peau, muqueuse digestive et respiratoire (PATON, 1955). Cette localisation pourrait indiquer que l'histamine joue un rôle particulier dans l'organisation des processus de défense de l'organisme contre les agressions : infections, traumatismes, etc... (HALPERN, 1957). L'étude des modifications de la quantité d'histamine tissulaire en fonction de l'âge des animaux est, à cet égard, intéressante. Chez toutes les espèces animales étudiées par les auteurs suivants : FELDBERG et KELLAWAY (1937), TRETHEWIE (1947), RILEY et WEST (1953), HARDWICK (1954), JAKES (1954) et, enfin, HALPERN, BRIOT, LIACOPOULOS, MORPURGO (1956), le tissu fœtal ne renferme que des traces d'histamine. Après la naissance, le taux d'histamine tissulaire augmente. HARDWICK et HALPERN et coll. ont observé que, chez le raton, il se produit une brusque augmentation de l'histamine cutanée entre le 16^e et le 25^e jour après la naissance. Après le 25^e jour, cette valeur diminue, puis reste à peu près stable. Cette élévation du taux d'histamine est interprétée comme étant liée à des modifications immunitaires qui surviennent au moment du sevrage. En effet, à ce moment, l'animal se trouve privé brusquement d'anticorps protecteurs qui, chez cette espèce animale, sont transmis par le lait maternel. L'augmentation du taux de l'histamine tissulaire aiderait l'animal à construire des barrages inflammatoires à ce moment critique de son existence (HALPERN et coll., 1956).

C. — Localisation de l'histamine tissulaire.

Les récents travaux de RILEY et WEST (1953) indiquent que l'histamine se trouve concentrée dans certains éléments cellulaires et notamment les mastocytes. Il existe, en effet, une corrélation très frappante entre le taux d'histamine tissulaire et la densité de la population mastocytaire des tissus.

Les variations du taux de l'histamine tissulaire sont assez fidèlement reflétées par les variations du nombre des mastocytes et de leur contenu en granulations.

Pendant la vie embryonnaire, les tissus sont dépourvus de mastocytes et d'histamine ; l'apparition et l'augmentation du nombre des mastocytes sont concomitantes avec l'accroissement du taux d'histamine tissulaire.

Si le nombre des mastocytes visibles est expérimentalement ou pathologiquement augmenté, soit par traitement par un carcinogène : RILEY et WEST (1953), soit à la suite du développement de tumeurs à mastocytomes RILEY et WEST (1953), LARSSON (1957), FURTH et al. (1957), la teneur des tissus en histamine est augmentée.

A l'opposé, l'administration d'une substance histamino-libératrice (1) :

(1) La définition d'une substance histamino-libératrice et les formules chimiques du 48/80 et du 1935 L. sont données page 48.

48/80 chez le Rat (RILEY, 1953), peptone chez le Chien (MOTA et coll., 1954), 1935 L chez le Rat (ARVY, HALPERN, NEVEU, 1956) ou l'action d'un antigène spécifique sur un tissu préalablement sensibilisé (BROCKLEHURST et al., 1955) déterminent dans les tissus une diminution du nombre des mastocytes visibles et en même temps une diminution parallèle de la quantité d'histamine présente dans ces tissus.

Il est intéressant de rappeler ici que les mastocytes sont également des réservoirs d'héparine, ainsi que l'ont montré HOLMGREN et coll. (1937) et JORPES (1946).

D'ailleurs, la libération simultanée d'histamine et d'héparine est un phénomène constant chez le Chien, au cours du choc anaphylactique (DALE, 1910) et du choc peptonique (ROCHA E SILVA et coll., 1947).

Les travaux récents de BHATTACHARYA et LEWIS (1956), de PARATT et WEST (1957), de HALPERN, LIACOPOULOS et LIACOPOULOS-BRIOT (1957-1959), DE CASS, MARSHALL et RILEY (1958) suggèrent qu'une autre amine : la 5-hydroxytryptamine se trouve également concentrée dans les mastocytes et qu'elle est libérée simultanément avec l'histamine et l'héparine dans les mêmes conditions expérimentales.

Cependant, l'opinion actuelle prévaut que, si les mastocytes sont certainement des réservoirs importants d'histamine, ils n'en sont pas toutefois les seuls détenteurs. En effet, on connaît des tissus tels que certaines parties de la muqueuse gastrique ainsi que les ganglions lymphatiques qui sont pratiquement dépourvus de mastocytes mais qui contiennent toutefois des quantités plus ou moins importantes d'histamine.

D. — Localisation intracellulaire de l'histamine.

La mise au point par CLAUDE (1946) d'une méthode de fractionnement des éléments cellulaires a permis de préciser dans quelles fractions l'histamine est emmagasinée.

Toutes les particules cellulaires contiennent de l'histamine en proportions variables. La plus grande partie de l'histamine (52 à 77 p. 100) se trouve dans la fraction mitochondriale. Telle est la conclusion des travaux de COPENHAVER et coll. (1953), HAGEN (1954), GROSSBERG (1955), WEST (1955) et WATON (1956) effectués avec différents tissus provenant de différentes espèces animales.

Une baisse très sensible de la teneur en histamine est observée dans les mitochondries des tissus d'animaux ayant subi un choc anaphylactique : COPENHAVER et coll. (1953), MONGAR et SCHILD (1956).

Mais la fraction sédimentaire, riche en histamine contient également un grand nombre de granulations mastocytaires (MOTA et coll., 1954) et de l'héparine est également présente dans cette couche granulaire.

On peut donc admettre que la plus grande partie de l'histamine se trouve dans les mastocytes où elle est retenue par une membrane spécifique comparable à celle qui contrôle l'intégrité des mitochondries cellulaires.

CHAPITRE II

FORME BIOCHIMIQUE DE L'HISTAMINE ENDOGÈNE

Nous venons de voir que l'histamine existe dans la plupart des tissus en quantités relativement importantes. L'ordre de grandeur est tel que des désordres graves ne manqueraient pas de se produire si l'histamine existait sous une forme biologiquement active. Nous ne citerons qu'un exemple : chez le Cobaye, l'histamine contenue dans les poumons représente à elle seule la moitié de la dose mortelle, celle contenue dans l'iléon est équivalente à une dose normalement létale.

Nous sommes donc forcés d'admettre que l'histamine, normalement présente dans les tissus, s'y trouve sous une forme inactive.

Mais quelle est, au fait, la forme biologique de l'histamine endogène ?

Nous allons étudier ici les données concernant :

- a) l'origine de l'histamine,
- b) la forme biochimique de l'histamine cellulaire,
- c) l'identification de l'histamine tissulaire,
- d) le sort de l'histamine dans l'organisme.

A. — Origine de l'histamine.

Le précurseur naturel de l'histamine est l'histidine.

Par divers procédés chimiques, physiques ou biologiques, on peut obtenir de l'histamine par décarboxylation de l'histidine.

La décarboxylation biologique de l'histidine est l'œuvre d'une enzyme spécifique, appelée histidine décarboxylase : WERLE (1936), et HOLTZ, HEISE et SPREYER (1938).

Si cette décarboxylation biologique de l'histidine a pu être étudiée *in vitro* depuis 1936, ce n'est que tout récemment qu'elle a pu être mise en évidence *in vivo*. En effet, c'est en 1952 que SCHAYER identifie dans les tissus et les humeurs de Cobaye des petites quantités d'histamine ^{14}C après l'injection d'histidine marquée au ^{14}C .

Il reste à savoir si la décarboxylation de l'histidine par ce ferment est le seul processus biologique de la formation de l'histamine. Si HOLTZ et WESTERMANN (1956), GRAHAM et coll. (1956) trouvent un parallélisme satisfaisant entre la teneur tissulaire en histidine décarboxylase et les taux d'histamine, WATON (1956) constate que les tissus du Chien et du Chat sont démunis d'histidine décarboxylase tout en contenant de l'histamine. Comment alors se forme l'histamine dans les tissus de ces espèces animales ? L'origine alimentaire de l'histamine tissulaire est assez problématique et il n'a pas été apporté de preuves convaincantes que l'histamine introduite à partir des aliments : lait, viande, épinards, ... soit retenue et déposée dans les cellules sous la même forme que l'histamine endogène. SCHAYER (1956) montre, par l'emploi d'histidine et d'histamine radiomarquées au ^{14}C sur le noyau imidazol que le Chat ne peut fabriquer de l'histamine endogène qu'à

partir de l'histidine : deux chats reçoivent le même jour, l'un de l'histidine ^{14}C et l'autre de l'histamine ^{14}C ; 8 jours après, seul le chat qui a reçu de l'histidine ^{14}C possède de l'histamine ^{14}C dans ses tissus et ses urines. Nous montrerons ultérieurement, par des recherches personnelles, que l'histamine radiomarkée, introduite par voie veineuse, disparaît rapidement de la circulation pour être « fixée » transitoirement dans les tissus. Cependant, il est impossible de faire réapparaître cette amine sous sa forme active par l'utilisation des substances histamino-libératrices. Ultérieurement, cette histamine injectée est entièrement métabolisée.

Le problème de l'origine et du mécanisme de la formation de l'histamine tissulaire commence à être éclairci sans être toutefois entièrement résolu.

B. — Forme biochimique de l'histamine.

Il s'agit là d'un problème crucial.

Sans la connaissance de la forme biochimique de l'histamine, il est impossible de comprendre ses effets biologiques et son métabolisme. A l'heure actuelle, rien de certain n'a été établi. Plusieurs hypothèses s'affrontent que nous allons analyser brièvement.

La première hypothèse, et la plus ancienne en date, est celle proposée par ROCHA E SILVA dès 1939 et développée en 1944 : l'histamine serait liée à certaines protéines par une liaison peptidique, elle serait libérée par l'activation d'enzymes protéolytiques du type trypsine. Cette hypothèse s'appuie sur l'observation que l'injection de trypsine provoque chez l'animal des troubles similaires à ceux de l'histamine et une libération concomitante d'histamine.

L'hypothèse de ROCHA E SILVA, admise par DRAGSTEDT et WELLS (1944) n'est pas retenue par la plupart des auteurs car elle rencontre des objections sérieuses : les inhibiteurs de trypsine n'empêchent nullement la libération d'histamine (Mac INTOSH et PATON, 1947), aucune preuve d'activation des ferments protéolytiques dans les humeurs n'a été apportée et, enfin, l'histamine peut être libérée à 0° par broyage des tissus.

L'hypothèse actuellement en faveur chez la plupart des auteurs est celle de la formation d'un complexe avec certains constituants cellulaires. Mac INTOSH et PATON (1949) suggèrent que ce sont les constituants protoplasmiques et notamment l'acide ribonucléique, ou l'héparine qui se combineraient avec l'histamine. Plusieurs faits sont en faveur d'une telle combinaison :

— Les solutions d'héparine et d'histamine, mélangées en des proportions adéquates forment des précipités *in vitro* (Mac INTOSH, 1955).

— La proportion d'histamine et d'héparine contenues dans les extraits tissulaires riches en mastocytes est la même que celle trouvée lors de la formation du complexe *in vitro* : une part d'histamine pour vingt d'héparine (SANYAL et WEST, 1956).

— Il y a aussi des arguments biologiques. Ainsi, PARROT et LABORDE (1951) ont trouvé que l'action contracturante de l'histamine sur l'intestin isolé de cobaye est empêchée par des concentrations élevées d'héparine.

Cette hypothèse n'est pas sans objections : on peut se demander comment des facteurs comme le complexe antigène-anticorps ou des substances his-

tamino-libératrices sont capables de déplacer l'équilibre du complexe et de libérer l'histamine. Il reste aussi à expliquer la raison pour laquelle l'administration des substances histamino-libératrices ne permet pas de réduire le taux d'histamine à zéro (FELDBERG et TALESNIK, 1953, HALPERN, et BRIOT, 1954). C'est pourquoi HALPERN, BIOZZI, BRIOT, BENACERRAF (1953) ont suggéré que l'histamine existe dans la cellule sous deux formes :

Une forme labile, facilement libérable au cours des réactions biologiques et par les substances histamino-libératrices, et une forme moins labile qui ne peut être mise en liberté qu'après traitement des tissus avec des réactifs chimiques forts.

C. — Identification de l'histamine tissulaire.

Dès la mise en évidence de la présence dans les tissus d'une substance, ayant les propriétés physiologiques de l'histamine, il est apparu nécessaire de fournir des preuves qu'il s'agissait bien de la β -imidazoléthylamine.

Ces preuves ont été de deux ordres : identification chimique et identification physiologique.

1. IDENTIFICATION CHIMIQUE.

Grâce aux diverses propriétés de solubilité de l'histamine et de ses sels, cette amine a pu être isolée de différents tissus. L'analyse des points de fusion des différents sels : bichlorhydrate, diphosphate, dipicrate, a montré l'identification parfaite de la base aminée avec l'histamine (cités dans PARROT et REUSE, 1954).

Mais cette opération n'est possible qu'en ayant recours à des organes particulièrement riches en histamine. C'est à partir du poumon que BEST, DALE DUDLEY et THORPE (1927) ont pu obtenir 30 mg de dipicrate d'histamine par kg de tissu frais. Ajoutons que les tumeurs à mastocytes sont particulièrement riches en histamine puisque RILEY (1953) a trouvé jusqu'à 1 g d'histamine-base par kg de tissu.

L'identification chimique de l'histamine peut être également effectuée par la chromatographie (URBACH et GISCAFRE, 1948). L'histamine ainsi isolée est ensuite révélée en utilisant la propriété des corps imidazoliques de former des diazoïques en milieu alcalin.

2. IDENTIFICATION BIOLOGIQUE.

Dans la plupart des cas, les quantités d'histamine qu'on cherche à doser dans les tissus et dans les liquides biologiques sont beaucoup trop faibles pour être identifiées par une méthode chimique. C'est ce qui explique la faveur et l'emploi encore très répandu des dosages biologiques. Ceux-ci sont basés sur les trois propriétés essentielles de l'histamine :

a) L'histamine exerce une action contracturante sur l'iléon de Cobaye à des concentrations très faibles de l'ordre de 10^{-9} (DALE et LAIDLAW, 1910). Dans une certaine gamme de concentration, la contraction de l'intestin est proportionnelle à la teneur du milieu en histamine.

b) Administrée par voie veineuse, l'histamine produit un abaissement de la tension artérielle (DALE et RICHARDS, 1918). Pour ce phénomène il existe,

également, une certaine relation entre la dose d'histamine injectée et l'effet produit.

c) Enfin, l'histamine a une action stimulatrice toute particulière sur la sécrétion gastrique des Mammifères : POPIELSKI (1920) et CARNOT et coll. (1922).

Les extraits tissulaires sont donc soumis à ces différentes épreuves dont aucune n'est absolument spécifique. Cependant, en combinant l'extraction avec des solvants adéquats ou bien l'adsorption spécifique de l'histamine soit par des résines : WHITEHORN (1923), ACKERMANN et FUCHS (1939) soit par le coton succinique : Mc INTIRE et coll. (1947) avec le dosage biologique, on obtient des résultats valables. Ajoutons que les physiologistes peuvent encore avoir recours à une preuve indirecte par l'utilisation de l'histaminase et l'emploi des antihistaminiques : antagonistes spécifiques de l'histamine : STAUB et BOVET (1937) et HALPERN (1942).

Quoi qu'il en soit, dans des conditions expérimentales rigoureusement précises, on peut identifier biologiquement l'histamine et en faire un dosage avec une précision tout à fait satisfaisante.

D. — Sort de l'histamine dans l'organisme.

Si nous sommes mal renseignés sur la nature et la forme de l'histamine intracellulaire, nos informations concernant le sort de l'histamine après qu'elle a quitté son compartiment cellulaire sont plus substantielles. Il est bien démontré que la plus grande partie de l'histamine subit une oxydation enzymatique et que le reste se trouve éliminé dans les urines sous sa forme native ou bien conjuguée avec un groupement acétylé ou méthylé.

1. OXYDATION ENZYMATIQUE.

a) *Étude de l'enzyme.*

Les travaux de BEST (1929) et de BEST et Mc HENRY (1930) ont démontré la présence dans les tissus d'un facteur de nature enzymatique qui est capable de détruire l'histamine *in vitro* et qu'ils ont appelé : histaminase. Cette constatation a donné lieu à un nombre important de travaux biochimiques dont nous essayerons de faire le point ici.

Répartition dans les tissus.

L'histaminase est largement distribuée dans le monde animal et végétal. Du tableau I, il ressort que chez les Mammifères sa répartition dans l'organisme varie suivant les espèces considérées. Chez la plupart des animaux, la teneur en histaminase est particulièrement élevée dans le rein, le poumon et dans la muqueuse intestinale et est totalement absente de la muqueuse gastrique.

Signalons, cependant, que le tissu rénal de Rat ne contient pas d'histaminase.

Nature de l'enzyme.

L'étude chimique de l'histaminase indique que cette enzyme est une fla-

voprotéine dont le groupement prosthétique est une flavine, adénine, dinucléotide : ZELLER, STERN et WENK (1940), SWEDIN (1943) et KAPPELER-ADLER (1944).

TABLEAU I. — *Données trouvées dans la littérature relatives à la répartition de l'histaminase tissulaire chez diverses espèces animales.*

Espèce	rein	poumons	intestin	foie	Muqueuse gastrique	Références
Cobaye	0 +			++		McHENRY et GAVIN, 1932 VALETTE et COHEN, 1952 (méthode histo-chimique) PISANI et coll., 1957
Rat	0 0	++ ++	++		0 0	ROSE-KARADY et BROWNE, 1940 WATON, 1956
Lapin	++ ++ +			++		WERLE et HERMANN, 1937 McHENRY et GAVIN, 1932 EISEN, 1946 PISANI et coll., 1957
Chien	+++ +++ +++		++ ++ ++ ++	± ± 0	0	BEST, McHENRY, 1930 STEGGERDA et coll., 1935 HOLTZ, HEISE et SPREYER 1938 WATON, 1956 OHKURA, 1957 PISANI et coll., 1957
Chat	++ ++	0 ±	0 +	0	0	CARLSTEN, 1950 PISANI et coll., 1957 WATON, 1956 HAEGER et KAHLSON, 1952
Homme	+++ +++		++ ++	++		ZELLER, BIRKHAUSER, MISLIN et WENK, 1959 WATON, 1956

Selon ZELLER (1955), c'est une diaminoxydase car elle s'attaque non seulement à l'histamine mais aussi à d'autres diamines : cadavérine, putrescine, agmatine. Cependant, sa spécificité en tant que diaminoxydase est quelque peu mise en doute par la démonstration que certaines diaminoxydases d'origine végétale (KENTEN et MANN, 1952) ou bactérienne (SATAKE-ANDO et FUJITA, 1953) s'attaquent également aux monoamines.

Cependant, l'emploi des inhibiteurs spécifiques de ces enzymes et notamment l' α -aminoguanidine pour les diaminoxydases (SCHULER, 1952) et la

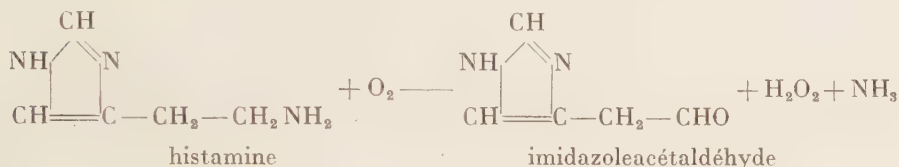
1-isonicotinyl-2-isopropylhydrazine ou Marsilid pour les monoaminoxydases ont permis d'éclaircir ce problème.

A l'heure actuelle, l'opinion prévaut qu'il existe dans l'organisme deux enzymes ou peut-être deux formes physico-chimiques de la même enzyme : BLASCHKO et coll. (1958). Ces auteurs pensent, en effet, que l'histaminase existe dans le rein de Porc sous une forme dicationique et peut se trouver dans le sérum de Porc sous une forme monocationique. A pH 8, l'histaminase existe principalement sous forme monocationique, la forme dicationique croissant avec la concentration en ion H^+ .

b) *Métabolites produits par cette oxydation.*

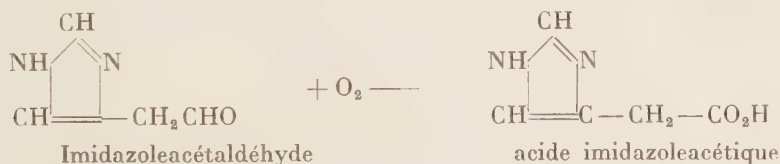
Selon les espèces animales, deux oxydations différentes peuvent intervenir dans la destruction de l'histamine : l'une conduit à l'acide imidazoleacétique et son conjugué avec le ribose et l'autre à l'acide méthyl-imidazoleacétique.

L'étude *in vitro* de la première oxydation (TABOR, 1951) montre que la réaction d'oxydation est la suivante :



Action de l'histaminase

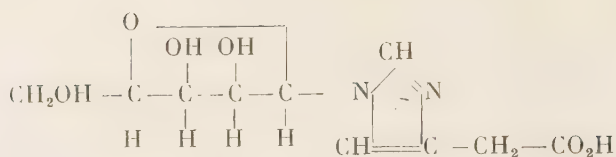
L'imidazoleacétaldéhyde est immédiatement oxydée en présence de la xanthine oxydase ou aldéhyde déhydrogénase, ce qui produit l'acide imidazoleacétique.



Action de la xanthine oxydase

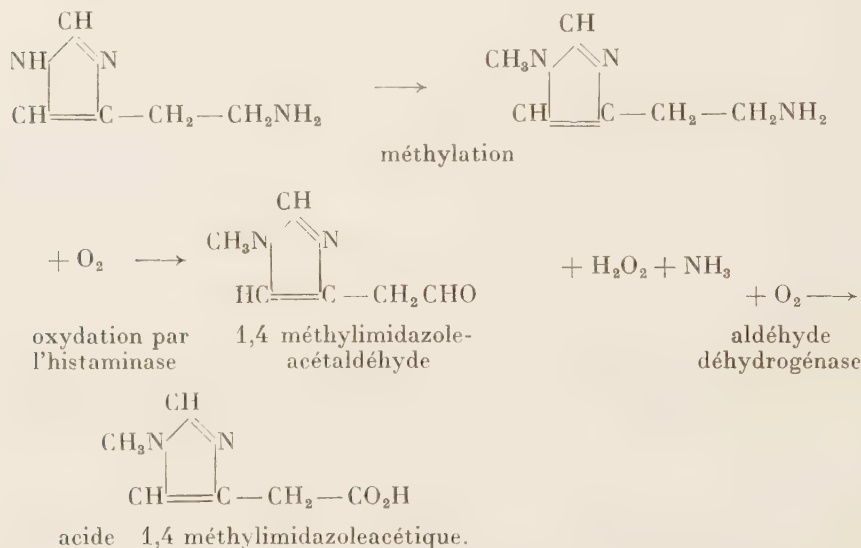
Cette oxydation est inhibée d'une manière spécifique par l' α -aminoguanidine (SCHAYER, 1952), ce qui suggère que c'est la diaminoxydase qui intervient dans cette réaction.

L'étude *in vivo*, chez le Rat, a révélé la présence d'acide imidazoleacétique dans les urines, uniquement avec des charges importantes d'histamine (TABOR, MEHLER et SCHAYER, 1953). Quand des petites quantités d'histamine ont été administrées, on ne trouve pratiquement pas, chez le Rat, d'acide imidazoleacétique. Il apparaît, d'après les travaux de TABOR, HAYAISHI (1955) et de KARJALA et TURNQUEST (1955) que, chez le Rat, l'élimination de l'acide imidazoleacétique se fait sous la forme d'un conjugué avec le ribose dont la formule est la suivante :



Chez d'autres espèces animales, c'est le second type d'oxydation qui intervient principalement (SCHAYER et KARJALA, 1956).

L'histamine est tout d'abord méthylée puis l'oxydation transforme la méthylhistamine en acide méthylimidazoleacétique suivant les formules :



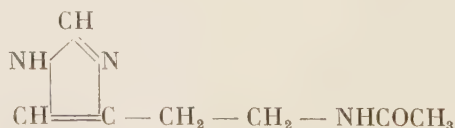
L'inhibiteur spécifique de l'oxydation de l'histaminase est dans ce cas la Marsilid (isopropylisoniazide) ce qui suggère que cette réaction chimique est sous la dépendance d'une monoaminoxidase.

2. CONJUGAISON.

Une partie de l'histamine introduite ou formée dans l'organisme subit une autre transformation avant son élimination : c'est la conjugaison qui peut se faire avec un groupement acétylé ou méthylé.

a) Acétylhistamine.

L'acétylhistamine, identifiée par URBACH (1949) et TABOR et MOSETTIG (1949), dont la formule chimique est la suivante :



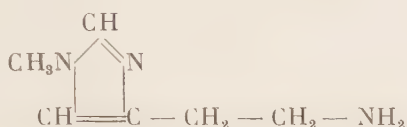
est complètement inactive physiologiquement.

Le lieu de cette acétylation dans l'organisme est encore discuté. Le fait que la quantité d'acétylhistamine, éliminée dans les urines, est en plus grande

proportion lorsqu'on donne l'histamine *per os* fait penser que cette conjugaison est l'œuvre de bactéries du tube digestif. URBACH (1949) en fait a apporté des preuves chromatographiques de l'acétylation *in vitro* par le contenu intestinal du Chien. WILSON (1954) observe une diminution de l'histamine conjuguée éliminée dans les urines après administrations d'antibiotiques. Cependant, MILLICAN (1953) a signalé la présence d'acétylhistamine dans les urines de rats entérectomisés, ce qui suggère la possibilité d'une acétylation par un autre organe. Il n'est pas impossible que le foie soit impliqué dans cette fonction d'autant plus que cette réaction a été obtenue *in vitro* par un extrait cellulaire de foie de Pigeon en présence de co-enzyme A (MILLICAN, ROSENTHAL et TABOR, 1949).

b) *Méthylhistamine.*

La méthylhistamine répond à la formule suivante :



Chez la Souris, l'élimination de méthylhistamine est pratiquement insignifiante dans les conditions normales mais elle augmente après l'administration massive d'histamine ou après l'emploi simultané d' α -aminoguanidine et de Marsilid.

Dans la majorité des cas, le processus essentiel de la dégradation de l'histamine est une oxydation enzymatique due à la présence d'une diaminooxydase ou d'une monoaminoxidase répandues dans beaucoup de tissus. Une partie de l'histamine prend une voie différente et est éliminée telle que ou sous forme conjuguée (SCHAYER, 1959). La proportion des métabolites obtenus varie suivant les espèces animales (SCHAYER, 1956).

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

Nos travaux portent sur la détermination de l'histamine normalement présente dans les tissus et les humeurs du Chien et du Rat, sur le sort de l'histamine injectée et, d'autre part, sur les processus de libération de l'histamine endogène. Nous verrons que le métabolisme de l'histamine se trouve sous le contrôle des hormones du cortex surrénalien. Les résultats de ces recherches apportent quelques renseignements complémentaires sur le rôle physiopathologique de l'histamine, sans toutefois résoudre l'ensemble de ce vaste problème.

CHAPITRE PREMIER.

HISTAMINE SANGUINE, TISSULAIRE ET URINAIRE CHEZ L'ANIMAL TÉMOIN

Nous avons été amenée à mettre au point un certain nombre de techniques permettant d'identifier et de doser l'histamine et ses conjugués. Nous allons les exposer d'une manière sommaire.

I. — Techniques.

A. — DOSAGE DE L'HISTAMINE PLASMATIQUE.

Toutes les déterminations de l'histamine circulante sont effectuées sur le plasma sanguin. On sait que les valeurs de l'histamine du sang total sont dépourvues d'intérêt car elles reflètent essentiellement les fluctuations leucocytaires ; les leucocytes sont particulièrement riches en histamine (CODE, 1937 *b* ; TINEL et coll., 1938).

Le sang est prélevé par ponction veineuse chez le Chien ou par ponction du plexus rétro-orbitaire chez le Rat (HALPERN et PACAUD, 1951) à l'aide de verrerie siliconée (McINTIRE, ROTH et SPROULL, 1950) et héparinée.

Le plasma est séparé par centrifugation à 4°C.

Le dosage de l'histamine est fait d'après la méthode classique de BARSOU et GADDUM (1935), modifiée par CODE (1937 *a*).

B. — DOSAGE DE L'HISTAMINE TISSULAIRE.

Nous utilisons la méthode décrite par HALPERN et BRIOT (1954).

Les organes prélevés sont coupés, à l'aide d'un microtome à congélation, en tranches de 10 μ qui sont recueillies dans une solution d'acide chlorhydrique normale.

Le dosage de l'histamine tissulaire est ensuite effectué d'après la méthode de CODE. Le rendement obtenu avec cette technique est supérieur à celui que donne le broyage tissulaire utilisé par la plupart des auteurs.

C. — DOSAGE DE L'HISTAMINE DANS LES URINES.

1. Récolte des urines.

L'histamine urinaire est déterminée dans les urines de Rats, privés de nourriture, ayant de l'eau *ad libitum* et placés dans des cages à métabolisme.

Pour éviter la contamination de l'urine par les matières fécales, nous avons imaginé une technique simple qui permet une séparation satisfaisante des urines. Elle consiste à « emmailloter » la partie inférieure du Rat à l'aide de bandelettes de sparadrap adhésif qui, en créant une sorte de sac où s'accumulent les déjections fécales et en laissant libre le pénis de l'animal, permet d'obtenir la totalité des urines émises par l'animal.

Les urines sont recueillies pendant une durée de 24 heures, dans un récipient contenant de l'acide chlorhydrique concentré, ce qui évite la destruction de l'histamine.

2. Séparation de l'histamine libre et de l'histamine conjuguée.

Les diverses substances organiques et les sels minéraux des urines qui ne sont pas éliminés par la méthode de CODE sont susceptibles d'exercer un effet propre sur l'iléon de Cobaye.

D'autre part, une quantité plus ou moins importante de l'histamine se trouve sous forme acétylée et elle serait forcément hydrolysée par le traitement à l'acide chlorhydrique concentré de la méthode de CODE. Il était donc indispensable de trouver une technique permettant d'obvier à tous ces inconvénients. Les tentatives qui ont été faites pour séparer l'histamine libre des autres conjugués se basent sur son affinité polaire préférentielle pour certaines résines.

ROBERTS et ADAM (1950) ont décrit une méthode qui permet d'isoler l'histamine libre de l'histamine conjuguée par l'adsorption de l'histamine libre sur une résine appelée « Décalso » (zéolithe de synthèse) et l'élution de cette fraction par du chloroforme ammoniacal. L'histamine conjuguée qui n'est pas adsorbée sur la « Décalso » est ensuite fixée sur du charbon activé et éluee par de l'alcool-acide. Puis un dosage biologique détermine les valeurs de ces deux formes d'histamine.

Un contrôle expérimental de cette technique nous a montré que si l'adsorption de l'histamine libre est réellement totale et sélective, par contre son élution n'est pas quantitative. Ces données sont présentées dans la figure 2.

Nous avons alors eu recours à l'Amberlite IRC 50 qui adsorbe les deux formes d'histamine. A l'aide d'élutions par des concentrations différentes

d'acide chlorhydrique, nous avons tenté d'éluer séparément ces diverses fractions. Les résultats obtenus ne furent pas satisfaisants.

Après de nombreux essais, nous avons mis au point une technique qui permet la séparation quantitative des deux formes d'histamine.

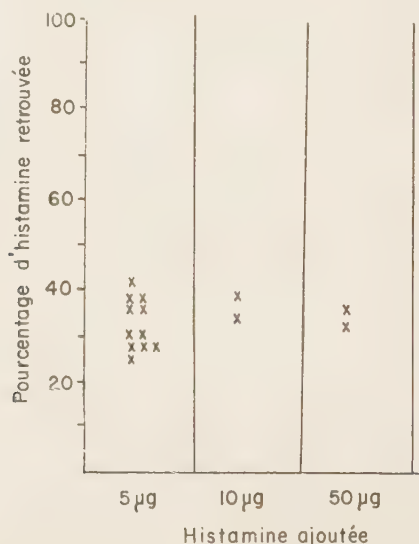


FIG. 2. — Pourcentage de l'histamine libre récupérée par l'élution alcaline des colonnes de « Decalco » sur lesquelles des quantités variables de bichlorhydrate d'histamine ont été fixées.

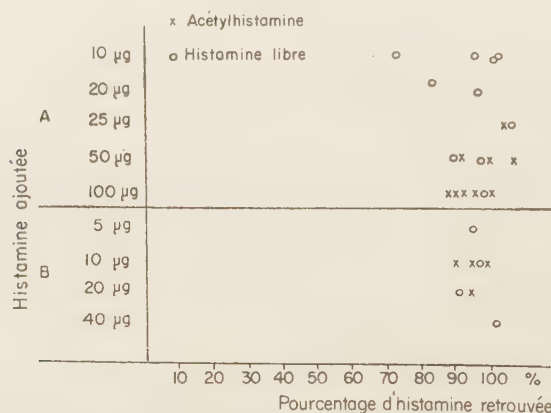


FIG. 3. — Contrôle expérimental de la récupération de l'histamine libre et de l'histamine conjuguée.

En A : les deux formes d'histamine sont ajoutées dans de l'urine. En B : les deux formes d'histamine sont ajoutées dans du sérum physiologique.

Méthode utilisée : Cette méthode est basée sur le même principe que celle de ROBERTS et ADAM : l'histamine totale et l'histamine conjuguée étant dosées, nous calculons l'histamine libre par différence entre ces deux valeurs.

L'histamine totale, tant libre que conjuguée d'un échantillon d'urine est adsorbée sur le charbon activé, puis est ensuite élue à l'aide d'une solution alcoolique additionnée de 3 p. 100 d'acide chlorhydrique concentré. Après

hydrolyse de cet éluat, il est facile de doser l'histamine totale de l'urine par la méthode biologique, sans être gêné par les autres constituants urinaires.

Nous adsorbons ensuite, sur la résine « Decalso » l'histamine libre d'un autre échantillon de la même urine. L'histamine conjuguée, restant en solution après ce passage est à son tour adsorbée sur du charbon activé. Puis, comme pour l'histamine totale, nous éluons l'histamine conjuguée par une solution alcoolique acidifiée. Après l'hydrolyse acide de cet éluat, l'histamine conjuguée est dosée par la méthode biologique.

Une vérification de cette méthode avec des sels d'histamine et d'acétyl-histamine montre que, dans tous les cas, nous retrouvons 95 p. 100 en

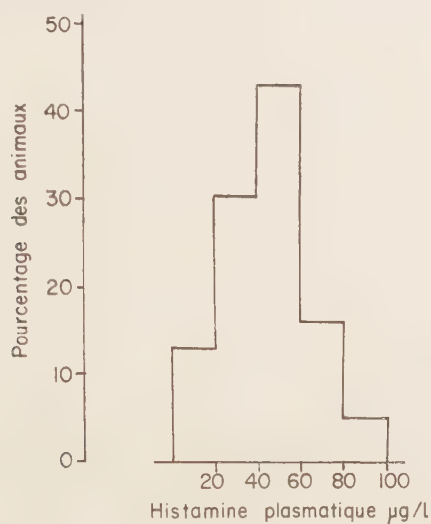


FIG. 4. — Courbe de dispersion des valeurs de l'histamine plasmatique chez le Chien (quarante expériences).

moyenne de l'histamine ajoutée soit dans du sérum physiologique soit dans des échantillons d'urines. Ces résultats sont représentés dans la figure 3.

Nota. — Tous les résultats rapportés dans ce travail sont exprimés en bichlorhydrate d'histamine.

II. — Résultats.

A l'aide des diverses techniques qui viennent d'être énumérées, nous avons mesuré les taux de l'histamine présente normalement dans le plasma et les urines chez le Chien et chez le Rat. Des déterminations de l'histamine tissulaire présente normalement chez le Rat ont été également faites.

A. — ÉTUDE CHEZ LE CHIEN.

1. Histamine plasmatique.

La figure 4 représente la courbe de dispersion des valeurs de l'histamine plasmatique observée chez 40 animaux.

Le taux moyen de l'histamine plasmatique est de 43,3 $\mu\text{g/litre}$, les valeurs extrêmes sont 10 et 81 $\mu\text{g/litre}$.

2. Histamine urinaire.

Le facteur alimentaire intervient d'une manière importante sur l'élimination de l'histamine ainsi que l'ont montré ANREP et coll. (1944). Le régime protéinique fait croître la quantité d'histamine excrétée, surtout sous sa forme conjuguée.

Nos animaux ont été placés dans des cages individuelles à métabolisme et soumis à une alimentation identique et constante durant les 5 jours précédant le début de l'expérience. Ce régime comprenait 350 g de provende et 200 g de lait.

Nous avons étudié les modifications journalières de l'histamine urinaire chez deux Chiens pendant plusieurs jours.

Les résultats de cette étude sont rapportés dans le tableau II.

TABLEAU II. — *Élimination journalière de l'histamine dans les urines chez le Chien, exprimée en μg d'histamine.*

N°	Histamine libre (HIL)	Histamine conjuguée (HIC)	Histamine totale	HL HC
I	90	5 510	5 600	0,016
	350	2 530	2 880	0,13
	540	7 560	8 100	0,07
	180	5 220	5 400	0,034
Moy.	290	5 200	5 490	0,093
II	60	3 300	3 360	0,018
	50	3 100	3 150	0,016
	310	5 650	5 960	0,05
	300	2 200	2 500	0,14
	150	2 730	2 880	0,05
Moy.	170	3 400	3 570	0,048

Bien que les taux de l'histamine libre soient très variables d'un jour à l'autre, il est néanmoins évident que la quantité d'histamine libre n'est qu'une fraction minime de la quantité totale de l'histamine éliminée par l'émonctoire rénal.

Le rapport $\frac{\text{histamine libre}}{\text{histamine conjuguée}}$ varie de 0,016 à 0,14.

B. — ÉTUDE CHEZ LE RAT.

Des études similaires ont été effectuées chez le Rat albinos.

Nous avons utilisé des animaux mâles, de 100 à 120 g.

Nous avons effectué parallèlement des déterminations de l'histamine plasmatique, tissulaire et urinaire.

Dans certaines expériences, les animaux ont été soumis à un prétraitement par l' α -aminoguanidine qui est, comme nous l'avons vu, un inhibiteur spécifique de la diaminoxydase. Par l'administration de cette substance, il nous a été possible d'apprécier plus exactement les fluctuations de l'histamine dans les tissus et les humeurs.

1^o Animaux témoins.

a) Histamine plasmatique.

Les expériences ont été faites soit sur des Rats individuels en prélevant

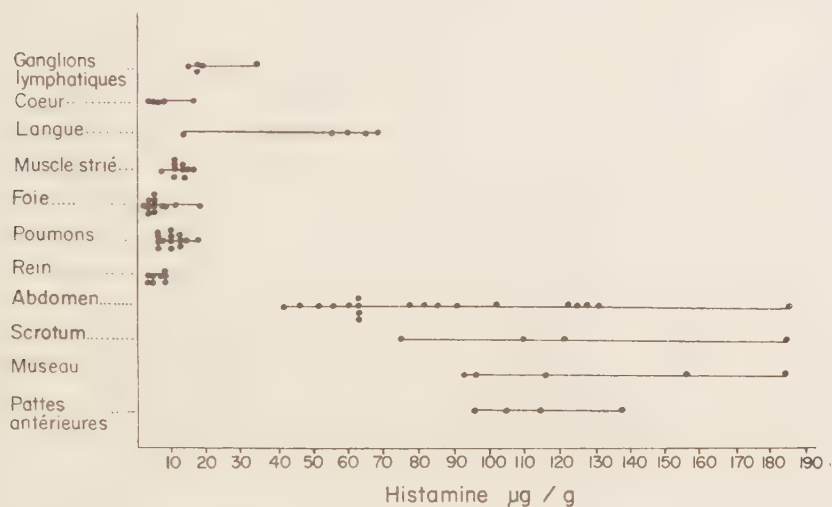


FIG. 5. — Répartition tissulaire de l'histamine chez le Rat témoin. Chaque point représente une valeur expérimentale.

2 ml de sang, soit sur des groupes de Rats chez lesquels nous ne prélevions que 0,2 ml à chacun. Dans ce dernier cas, le taux de l'histamine plasmatique trouvé correspond donc à une moyenne.

Le taux moyen de l'histamine plasmatique est, chez le Rat témoin, de 144 μg /litre. Ce chiffre est basé sur les dosages effectués chez 132 Rats et les valeurs extrêmes sont 60 et 270 μg /litre.

Les variations observées d'un lot de Rats à un autre, sont assez considérables puisqu'elles vont du simple au quadruple.

b) Histamine tissulaire.

Nous avons étudié le taux de l'histamine du tégument cutané (abdomen, scrotum, pattes antérieures, museau), du muscle de la langue et des membres, du foie, des poumons, du cœur, des reins et des ganglions lymphatiques.

Les résultats de ces dosages sont représentés dans la figure 5.

Connaissant les taux d'histamine des divers tissus il nous est possible de

calculer grossièrement la totalité d'histamine contenue dans l'organisme. Pour la peau et le muscle strié, nous avons déterminé par dissection les rapports du poids de ces tissus en fonction du poids total de l'animal.

Les résultats sont consignés dans le tableau III.

TABLEAU III. — Répartition tissulaire de l'histamine chez le Rat témoin.

Tissu	Histamine $\mu\text{g/g}$ de tissu	$\frac{\text{Po}}{\text{Pc}} \times 100$	Histamine $\mu\text{g}/100$ g de poids corporel
Peau	85,2	16,3	1 388
Iléon	13	4,1	53,3
Muscle	11,1	45,5	505
Estomac	43	0,75	32,25
Côlon	10,1	1,72	17,4
Poumon	8,9	1	8,9
Cœur	7,15	0,46	3,28
Foie	5,7	4,4	25
Rein	4,74	0,86	4
Cerveau	0,2		
Sang			1
Total			2 038,1

Po et Pc représentent respectivement le poids du tissu et le poids de l'animal.

Pour un Rat de 100 g, nous trouvons 2 038 μg de bichlorhydrate d'histamine dans les tissus, soit 12,7 μg d'histamine-base par gramme.

Ces résultats sont en accord avec ceux de HARDWICK (1954) qui, après broyage de l'animal entier a trouvé, pour des Rats de même âge et de même poids que les nôtres, une valeur de 13,1 μg d'histamine-base par gramme.

c) Histamine urinaire.

La figure 6 représente les courbes de dispersion de l'histamine éliminée dans les urines par 100 g de poids corporel et pour une durée de 24 heures.

L'élimination moyenne de l'histamine dans les urines, d'après les déterminations faites sur 67 Rats est de $15,1 \pm 8,4$ μg pour l'histamine totale. Sur ce chiffre, $8,3 \pm 5,2$ μg reviennent à l'histamine conjuguée et $6,85 \pm 4,8$ μg à l'histamine libre.

Le Rat élimine donc quotidiennement autant d'histamine libre que d'histamine conjuguée.

Les variations individuelles observées sont importantes, ce qui explique les écarts enregistrés lorsque nous calculons la déviation standard.

Nos chiffres relatifs à l'élimination de l'histamine dans les urines sont beaucoup plus faibles que ceux trouvés par ANREP et coll. (1944) et WILSON (1954) : 50 μg par 100 g et par jour.

Ces différences semblent pouvoir s'expliquer par les raisons suivantes :

- Toute contamination fécale est éliminée dans nos expériences.
- Nos expériences sont effectuées chez des Rats mâles, alors que WILSON a travaillé avec des femelles. Or, tout récemment, LEITCH et coll. (1956) et

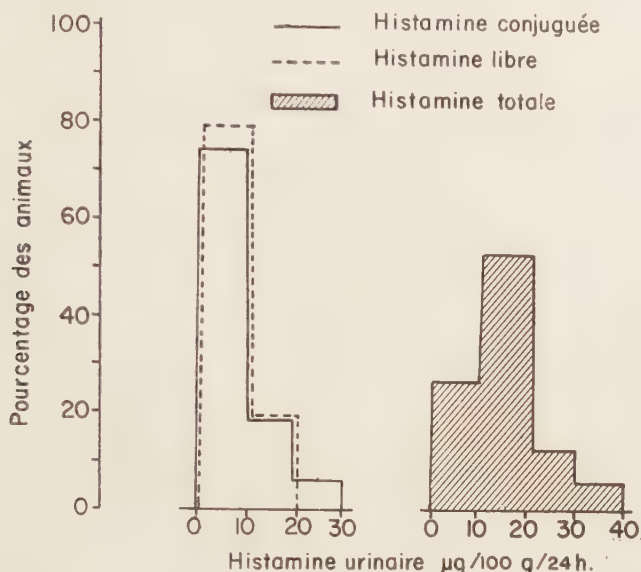


FIG. 6. — Courbe de dispersion des valeurs de l'histamine libre, de l'histamine conjuguée et de l'histamine totale excrétées dans les urines chez le Rat témoin (67 animaux). Les valeurs sont exprimées en μg par 100 g de poids corporel et par 24 heures.

WESTLING (1958) ont montré que l'élimination urinaire de l'histamine est beaucoup plus importante chez la femelle que chez le mâle.

— Les Rats utilisés dans nos expériences sont jeunes et leur poids ne dépasse pas 120 g, alors que ceux de WILSON sont âgés de 12 à 18 mois et pèsent de 200 à 300 g. Or, KELLER et coll. (1957) ont montré que l'élimination urinaire de l'histamine croît avec l'âge.

— La teneur en histamine des aliments doit être prise en considération. Nous avons établi que l'absorption maximale d'histamine d'origine alimentaire est de 120 μg par jour pour un Rat de 100 g alors que les animaux de WILSON ingéraient quotidiennement 340 μg . De plus, nos animaux sont à jeun le jour de l'expérience.

2° Animaux traités par l' α -aminoguanidine.

Nous avons vu que l'histamine est facilement oxydée par une enzyme spécifique (diaminoxydase) qui, chez le Rat, selon SCHAYER (1954), est la seule enzyme responsable de la dégradation de l'histamine.

Dans toutes les expériences où nous cherchons à connaître les fluctuations de l'histamine sous l'effet de divers procédés expérimentaux, il est indispensable d'empêcher la destruction enzymatique de celle-ci. Les expériences de SCHULER (1952) *in vitro*, confirmées *in vivo* par SCHAYER, KWANG YING TAI WU et SMILEY (1954) ont montré que l' α -aminoguanidine administrée préventivement inhibe le pouvoir enzymatique de l'histaminase. L' α -aminoguanidine n'a aucune action sur l'histidine décarboxylase et, de ce fait, n'altère pas la formation de l'histamine (WATON, 1956). Ce sont les raisons pour lesquelles dans toutes les expériences sur la mobilisation de l'histamine, nous administrons aux animaux de l' α -aminoguanidine, par voie sous-cutanée, à la dose de 1,5 mg par 100 g, la veille et le jour de l'expérience.

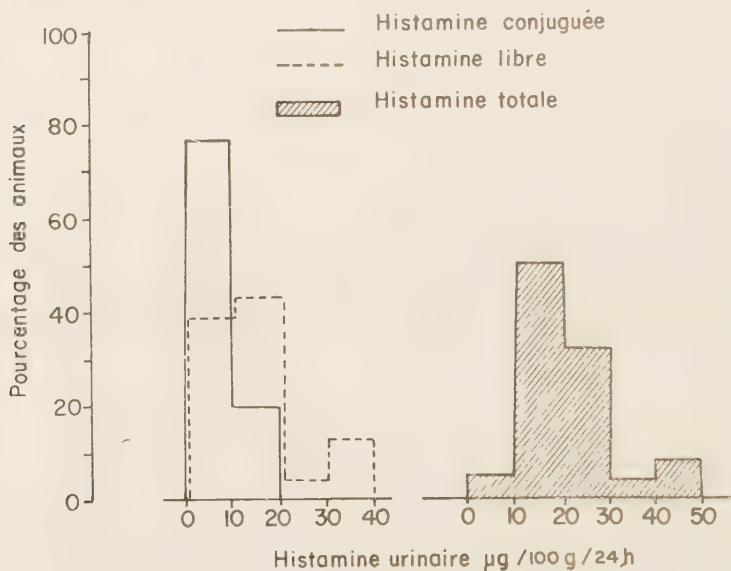


FIG. 7. — Courbe de dispersion de l'élimination urinaire de l'histamine libre, de l'histamine conjuguée et de l'histamine totale chez le Rat traité par l' α -aminoguanidine (48 animaux). Les valeurs sont exprimées en μg par 100 g de poids corporel et par 24 heures.

a) Histamine plasmatique.

Le taux moyen de l'histamine plasmatique chez le Rat traité par l' α -aminoguanidine est de 120 μg /litre. Ce chiffre est basé sur des dosages effectués chez 97 Rats, les valeurs extrêmes sont 60 et 210 μg /litre.

Ces chiffres sont du même ordre que ceux qui ont été trouvés chez le Rat témoin. Il apparaît donc que l'administration d' α -aminoguanidine n'a pas d'effet évident sur le taux de l'histamine plasmatique.

b) Histamine tissulaire.

Une étude portant sur la détermination du taux de l'histamine contenue dans le foie, le poumon, le rein et le muscle montre que la teneur de ces organes en histamine n'est pas sensiblement modifiée par le traitement par l' α -aminoguanidine.

c) *Histamine urinaire.*

Les courbes de dispersion de l'histamine éliminée dans les urines sont rapportées dans la figure 7.

Les différences observées par comparaison avec les valeurs obtenues chez le Rat témoin sont faibles, tout au plus y a-t-il une légère augmentation de l'histamine libre.

Ces résultats sont en accord avec ceux observés par LEITCH et coll. (1956), KELLER et coll. (1957) et WESTLING (1958).

CHAPITRE II

SORT DE L'HISTAMINE INJECTÉE

Le sort de l'histamine injectée est étudié en utilisant d'une part l'histamine normale, et, d'autre part, l'histamine radiomarkuée avec le ^{14}C .

Nous avons déterminé l'élimination urinaire de l'histamine injectée par diverses voies chez les animaux témoins et chez les animaux ayant reçu de l' α -aminoguanidine. Nous avons étudié, d'autre part, la vitesse de disparition de l'histamine injectée par voie veineuse et sa fixation cellulaire.

Enfin, nous avons essayé d'élucider le rôle du rein dans l'élimination de l'histamine.

I. — Histamine normale.

A. — ÉLIMINATION URINAIRE.

L'histamine est administrée *per os*, par voie veineuse, par voie péritonéale et, enfin, par voie hypodermique chez des animaux témoins et chez des animaux prétraités par l' α -aminoguanidine.

L'histamine éliminée dans les urines est dosée sous sa forme libre et sous sa forme conjuguée.

Les résultats de ces expériences sont représentés sur la figure 8.

1° *Animaux témoins :*

Après l'injection intraveineuse d'histamine, le pourcentage de l'élimination urinaire de l'histamine libre est, en fonction de la dose administrée, de 4 p. 100 pour la plus faible dose et de 12 à 17 p. 100 pour les doses plus élevées.

Ces pourcentages sont diminués de moitié lorsque l'histamine est administrée par voie hypodermique ou par voie orale.

En ce qui concerne l'histamine conjuguée, le pourcentage d'élimination est assez constant, quelle que soit la voie d'introduction, et oscille entre 1 à 3 p. 100.

Il s'avère ainsi que, de l'histamine introduite dans l'organisme, une faible quantité seulement est éliminée dans les urines. Ceci est vrai même lorsque l'histamine est administrée par voie veineuse.

2° Animaux prétraités par l' α -aminoguanidine :

Sous l'effet du traitement par l' α -aminoguanidine, nous n'observons pas de modifications sensibles du taux de l'histamine conjuguée dans les urines.

Par contre, le pourcentage de l'histamine sous forme libre se trouve notablement accru. Cette augmentation est plus importante pour les doses élevées d'histamine.

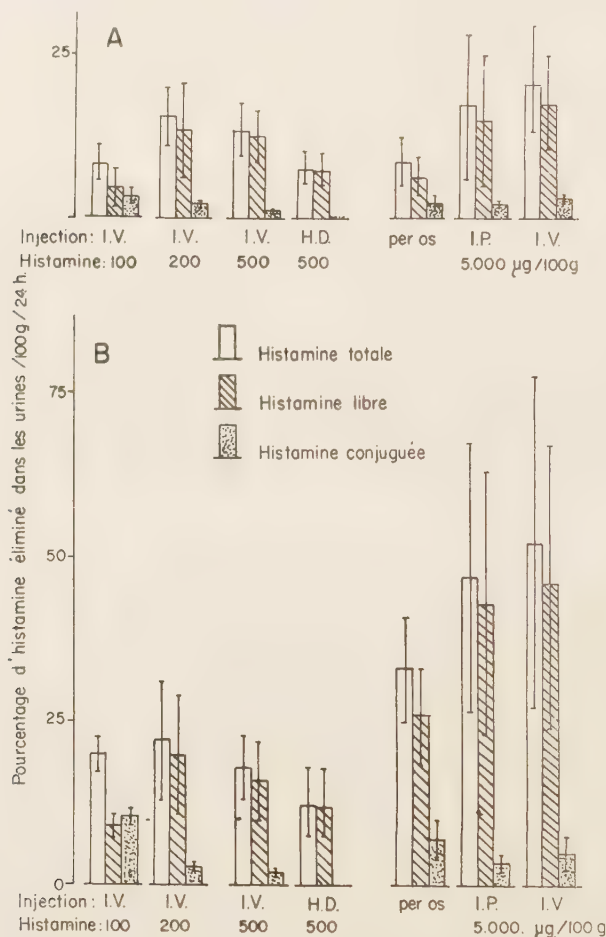


FIG. 8. — Élimination de l'histamine dans les urines chez le Rat après administration de doses croissantes d'histamine, par diverses voies d'introduction.

En A : Rats témoins. — En B : Rats traités par l' α -aminoguanidine. I. V. = voie intraveineuse ; I. P. = voie intrapéritonéale ; H. D. : voie hypodermique. Les valeurs de chaque groupe d'expériences expriment les résultats obtenus chez 16 rats, et les limites de la déviation standard sont indiquées par le trait fin.

Ces résultats suggèrent que l'histamine est métabolisée, chez le Rat, par un autre processus que l'oxydation enzymatique de la diaminoxidase. Ceci est à rapprocher des résultats de WESTLING (1958) qui trouve qu'une méthylation oxydative intervient également dans la destruction de l'histamine chez le Rat.

B. — DISPARITION DE L'HISTAMINE DU SANG CIRCULANT.

L'étude de la disparition de l'histamine du sang circulant est faite chez des animaux témoins et chez des animaux traités par l' α -aminoguanidine. Dans quelques expériences, nous avons associé à l' α -aminoguanidine la Marsilid ou isopropylisoniazide, qui est administrée à la dose de 10 mg par

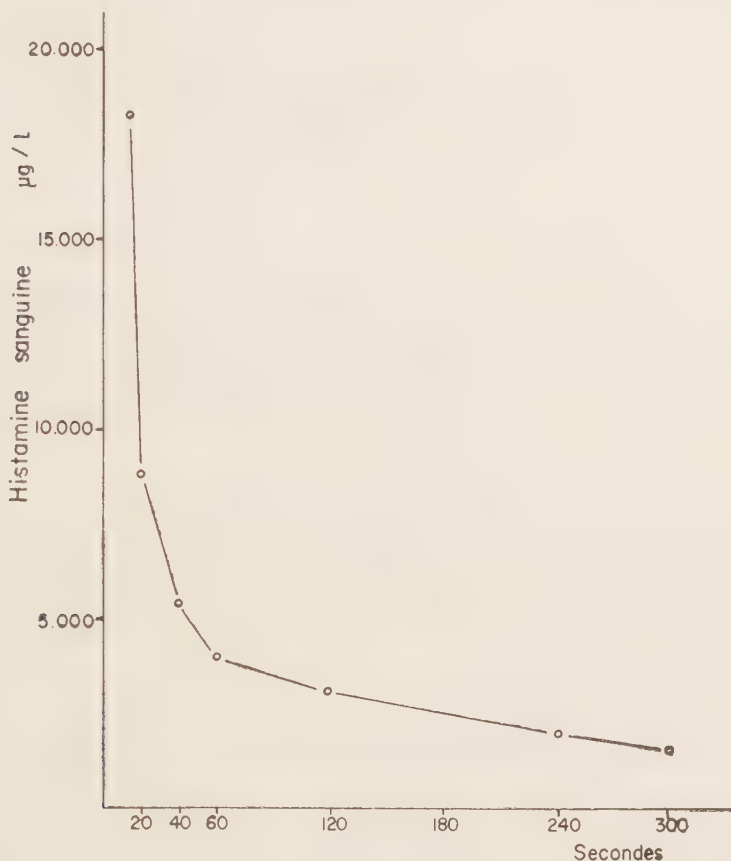


FIG. 9. — Courbe de décroissance sanguine de l'histamine injectée par voie veineuse à la dose de 500 μ g p. 100 chez le Rat témoin (9 rats).

100 g. Nous appellerons ce groupe d'animaux intacts, par opposition aux groupes d'animaux suivants qui ont été entérectomisés ou qui ont eu les reins exclus.

L'exclusion rénale est obtenue par la ligature du pédicule rénal. Pour éviter le choc opératoire et l'effet de l'anesthésie, cette opération est pratiquée en deux temps : dans un premier temps, nous plaçons autour du pédicule rénal un fil de nylon dont les chefs sont extériorisés sur le dos. Trois jours plus tard, les chefs de ces fils sont serrés à fond. Nous appellerons les animaux de ce groupe : Rats à reins exclus.

Afin d'obtenir des échantillons de sang rapprochés, nous avons effectué

des prélèvements à 15, 20, 40, 60 et 120 secondes après l'injection de l'histamine par cathétérisme de l'artère carotide. Pour les temps suivants, nous avons prélevé le sang dans le plexus rétro-orbitaire.

Pour toutes ces expériences, le bichlorhydrate d'histamine a été administré par voie veineuse, à la dose unique de 500 μ g par 100 g.

1° Animaux intacts.

a) Animaux témoins.

Les taux de l'histaminémie dans les 300 premières secondes sont représentés dans la figure 9.

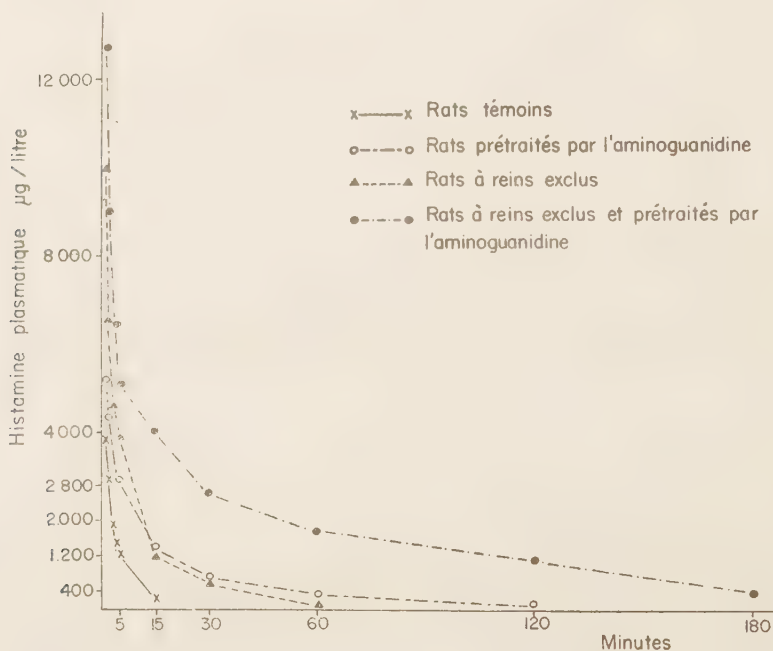


FIG. 10. — Courbes de décroissance plasmatique de l'histamine injectée par voie veineuse à la dose de 500 μ g p. 100 g chez : 21 rats intacts (témoins) ; 17 rats intacts et traités par l' α -aminoguanidine ; 20 rats à reins exclus ; 13 rats à reins exclus et traités par l' α -aminoguanidine.

La décroissance de l'histamine sanguine est très rapide.

Pour les échantillons de sang prélevés durant les 300 premières secondes, le dosage d'histamine a été fait sur le sang total, étant donné la difficulté d'obtenir une quantité importante de sang dans des intervalles de temps aussi rapprochés.

En admettant une masse sanguine de 8 ml par 100 g, nous constatons que 15 secondes après l'injection, il ne reste dans le sang que 30 p. 100 et 60 secondes après l'injection que 7,7 p. 100 de l'histamine injectée.

La décroissance plasmatique de l'histamine injectée est représentée dans la figure 10. Il est à noter qu'une minute après l'injection, l'histamine se répartit d'une manière à peu près égale entre les éléments figurés et le plasma.

Ultérieurement, la disparition de la petite quantité d'histamine qui reste se poursuit plus lentement et ce n'est que 15 minutes après l'injection que l'histamine a pratiquement disparu du sang circulant.

b) *Animaux prétraités par l' α -aminoguanidine.*

Chez ces animaux, bien que le taux initial de l'histamine soit à peu près le même, la décroissance sanguine de l'histamine s'effectue plus lentement (fig. 10).

Le traitement diminue la vitesse de la décroissance plasmatique mais n'empêche pas la chute initiale brutale de l'histaminémie.

L'épuration sanguine n'est pas modifiée lorsqu'une plus forte dose d' α -aminoguanidine (5 mg par 100 g au lieu de 1,5 mg) est administrée. Ce fait vient d'être confirmé par GUSTASSOHN et coll. (1957).

c) *Animaux prétraités par l'association isopropylisoniazide et α -aminoguanidine.*

La disparition sanguine de l'histamine est sensiblement la même chez ces animaux que chez les animaux traités uniquement par l' α -aminoguanidine. Cette constatation semble exclure l'intervention de la monoaminoxidase ou, tout au moins, indiquer que si celle-ci a lieu son importance est très minime.

2° *Animaux à reins exclus.*

Pour préciser le rôle du rein dans l'épuration de l'histamine injectée, nous avons pratiqué ces mêmes expériences chez des animaux à reins exclus (fig. 10).

a) *Animaux témoins.*

Chez les animaux de ce groupe, l'histaminémie est plus élevée dans les premières minutes après l'injection et la vitesse de sa décroissance est légèrement ralentie et se rapproche sensiblement de celle observée après traitement par l' α -aminoguanidine.

b) *Animaux traités par l' α -aminoguanidine.*

Chez les animaux de ce groupe, l'histaminémie initiale est encore plus élevée et la disparition sanguine de l'histamine du sang circulant est nettement ralentie.

3° *Animaux entérectomisés.*

L'entérectomie ne modifie pas la vitesse de la décroissance de l'histamine sanguine.

L'ensemble de ces résultats montre que l'élimination sanguine de l'histamine injectée est particulièrement rapide : 70 p. 100 de l'histamine disparaît du sang circulant au cours des premières 15 secondes.

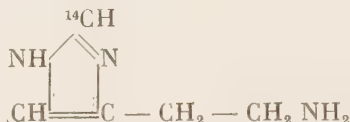
Le traitement par l' α -aminoguanidine, avec ou sans isopropylisoniazide, ainsi que l'exclusion rénale, bien qu'ils ralentissent le processus de disparition du sang de l'histamine injectée, n'ont cependant qu'un faible effet sur la chute initiale brutale de l'histaminémie. Cette disparition paraît liée à un

processus particulier dont il nous a paru intéressant d'étudier le mécanisme. Pour résoudre ce problème nous avons été amenée à utiliser l'histamine marquée au ^{14}C sur le noyau imidazol.

II. — Histamine marquée au ^{14}C .

A. — TECHNIQUES.

L'histamine utilisée sous forme de bichlorhydrate est marquée au ^{14}C sur le noyau imidazol en position 2.



Ce produit est préparé à partir du thiocyanate de $\text{K-}^{14}\text{C}$ suivant la méthode de FRAZER et RAPHAEL (1952) par le Centre Atomique d'Amersham (Angleterre).

Son activité spécifique est de 4,176 mc par mM pour un lot et de 1,48 mc par mM pour le second lot utilisé.

Comme dans les expériences précédentes, nous avons injecté une dose unique de 500 μg par 100 g de bichlorhydrate d'histamine par voie veineuse.

Nous avons effectué les dosages de la radioactivité dans le sang, les urines et différents tissus.

La radioactivité mesurée peut être due soit à l'histamine soit à des produits dérivés de son métabolisme. Pour cette raison, dans presque tous les essais, nous avons déterminé parallèlement à la mesure de la radioactivité le taux de l'histamine par la méthode biologique.

Par la comparaison de ces deux valeurs, il devient possible d'établir une corrélation entre le taux de radioactivité et l'activité biologique de la molécule.

Mesure de la radioactivité : Un volume de 0,1 ml de plasma ou d'hématies hémolysées est étalé en couche mince sur des lamelles de verre rondes dont le diamètre correspond à celui de la fenêtre du compteur de GEIGER-MÜLLER.

Les tissus prélevés, immédiatement après le sacrifice des animaux par saignée totale, sont coupés au microtome à congélation en tranches de 1 μ qui sont recueillies dans une solution aqueuse de « tween 20 » à 1 p. 1000. La suspension tissulaire correspondant à 20-25 mg de tissu frais est étalée en couche fine et homogène sur des lamelles de verre.

Après dessiccation complète de ces étalements, la radioactivité β est mesurée au compteur de GEIGER-MÜLLER et exprimée en équivalent d'histamine injectée.

Celle-ci est évaluée, dans les différents échantillons, d'après une courbe d'absorption établie dans les mêmes conditions, en mélangeant des quantités connues d'histamine à des quantités variables de tissus.

B. — RÉSULTATS.

Comme pour les expériences précédentes, nous avons effectué ces études chez des animaux témoins et chez des animaux dont les reins ont été exclus de la circulation, prétraités ou non par l' α -aminoguanidine.

Deux points ont retenu notre attention : la répartition de la radioactivité dans les tissus et la cinétique de la destruction de l'histamine radiomarquée.

1^o Répartition de la radioactivité.

L'étude de la répartition de cette radioactivité nous a permis d'établir le fait capital que l'histamine diffuse rapidement dans les tissus.

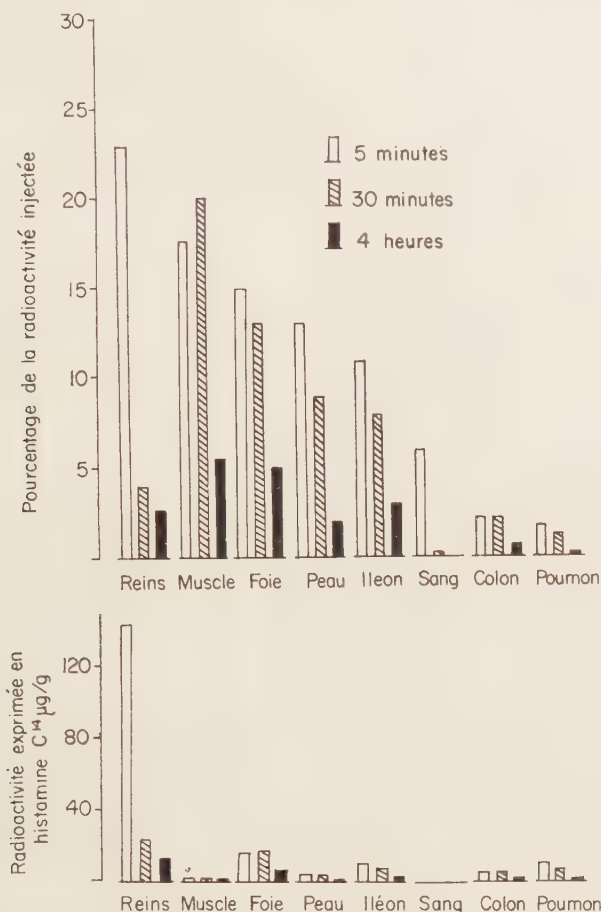


FIG. 11. — Répartition de la radioactivité ^{14}C chez le rat témoin en fonction du temps. En haut : pourcentage de la radioactivité trouvée dans le tissu total par rapport à la radioactivité injectée. En bas : Équivalent en ^{14}C histamine de la radioactivité trouvée par g de tissu.

a) Animaux témoins.

La mesure de la radioactivité dans les tissus est effectuée 5, 30 et 240 minutes après l'injection de l'histamine ^{14}C .

La répartition de la radioactivité en fonction du temps, exprimée en pourcentage de l'histamine injectée est représentée dans la figure 11. Nous y avons fait figurer, d'autre part, la quantité de radioactivité par gramme de tissu.

Ces résultats montrent que, très rapidement, l'histamine a diffusé dans tous les tissus de l'organisme, ce qui explique sa décroissance brusque dans le sang après son injection intraveineuse.

Dans la totalité de l'organisme, nous retrouvons 95,8 p. 100 de la radioactivité injectée.

Tous les tissus, à l'exception du tissu cérébral, contiennent de la radioactivité en proportions variables.

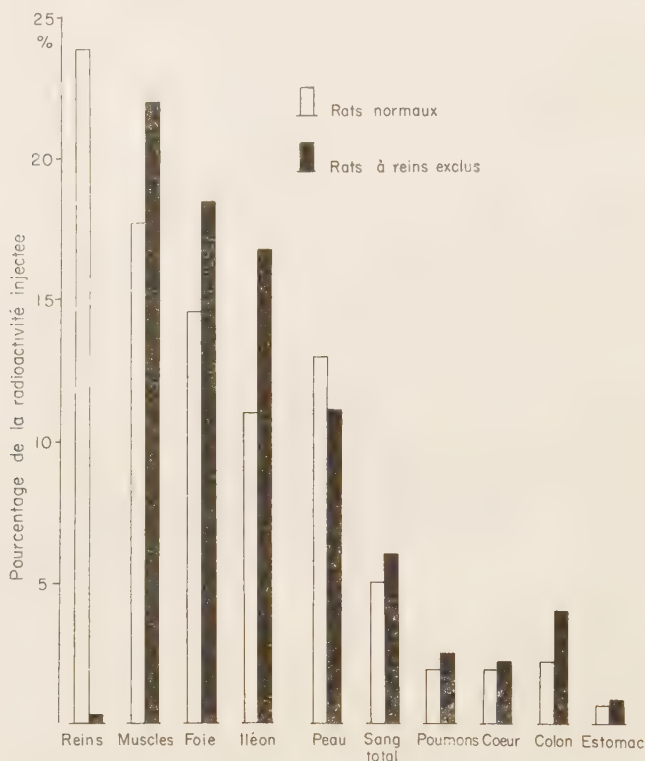


FIG. 12. — Comparaison de la répartition de la radioactivité tissulaire 5 minutes après l'injection intraveineuse de 500 μ g p. 100 g de bichlorhydrate de ^{14}C histamine chez le rat témoin et chez le rat à reins exclus (expériences faites chez 6 rats de chaque groupe).

L'étude du sort de cette radioactivité tissulaire montre qu'elle varie rapidement dans le temps : le taux de la radioactivité des tissus diminue au fur et à mesure que celle-ci est éliminée dans les urines.

Ces résultats indiquent, en outre, que la distribution de l'histamine n'est pas homogène dans les organes. Ainsi, par gramme de tissu, c'est le rein qui en contient le plus et de beaucoup (146 μ g/g, 5 minutes après l'injection). L'intense pouvoir d'extraction du rein à l'égard de l'histamine a été également constaté par LINDELL et SCHAYER (1958) chez le Chien.

b) Animaux à reins exclus.

Dans la figure 12 nous représentons le pourcentage d'histamine injectée retrouvée dans les différents tissus, cinq minutes après l'injection chez des Rats à reins exclus en comparaison avec les Rats témoins.

Il résulte de ces données que chez les animaux à reins exclus, le pourcentage de la radioactivité des différents tissus par rapport à la quantité totale de radioactivité injectée est augmenté en moyenne de 1 à 6 p. 100 suivant les tissus considérés.

L'histamine qui diffuse normalement dans les reins se répartit dans les autres tissus sans préférence pour tel ou tel autre organe.

2^o Cinétique de la destruction de l'histamine radiomarquée.

La simple étude de la radioactivité, après administration de l'histamine marquée au ^{14}C ne nous renseigne que sur la migration de la fraction de la

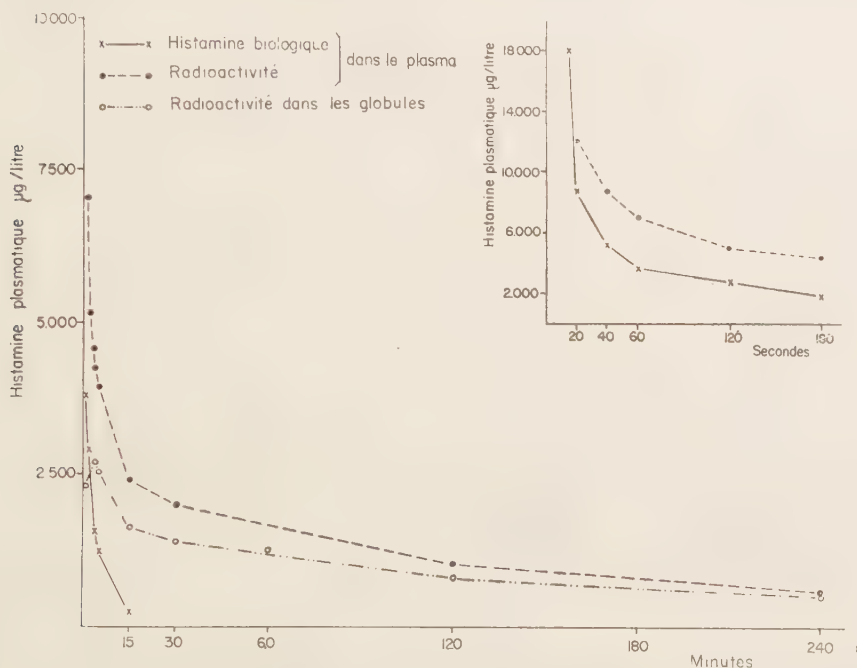


FIG. 13. — Cinétique de la décroissance du taux de radioactivité exprimé en ^{14}C histamine et de l'histamine « biologiquement active », dans le plasma et dans les hématies, en fonction du temps, après injection intraveineuse de 500 μg p. 100 g de bichlorhydrate de ^{14}C histamine chez le rat témoin.

A gauche : échelle des temps en minutes. A droite : échelle des temps en secondes.

molécule contenant le carbone marqué sans indiquer si cette molécule est encore biologiquement active ou bien si elle est plus ou moins dégradée. Seul, le dosage biologique permet de connaître si l'histamine injectée est présente dans les tissus et dans les humeurs sous sa forme inaltérée. C'est la raison pour laquelle nous nous sommes attachée à étudier parallèlement les modifications de la radioactivité et de l'activité biologique de l'histamine injectée.

Pour déterminer la quantité d'histamine biologique qui revient à l'histamine injectée, nous soustrayons des valeurs d'histamine expérimentalement trouvées la quantité d'histamine normalement présente dans ces tissus. Les dosages biologiques ne sont pratiqués que dans les tissus qui présentent un intérêt particulier.

La connaissance de ces données permet de déterminer la cinétique de la dégradation de l'histamine dans les divers tissus, le plasma et les urines. Par la comparaison, à chaque instant, du taux de la radioactivité et du taux de l'histamine biologiquement active, nous pouvons calculer le pourcentage de l'histamine dégradée.

a) *Animaux intacts.*

1. Histamine sanguine.

La cinétique de la décroissance plasmatique de la radioactivité ainsi que

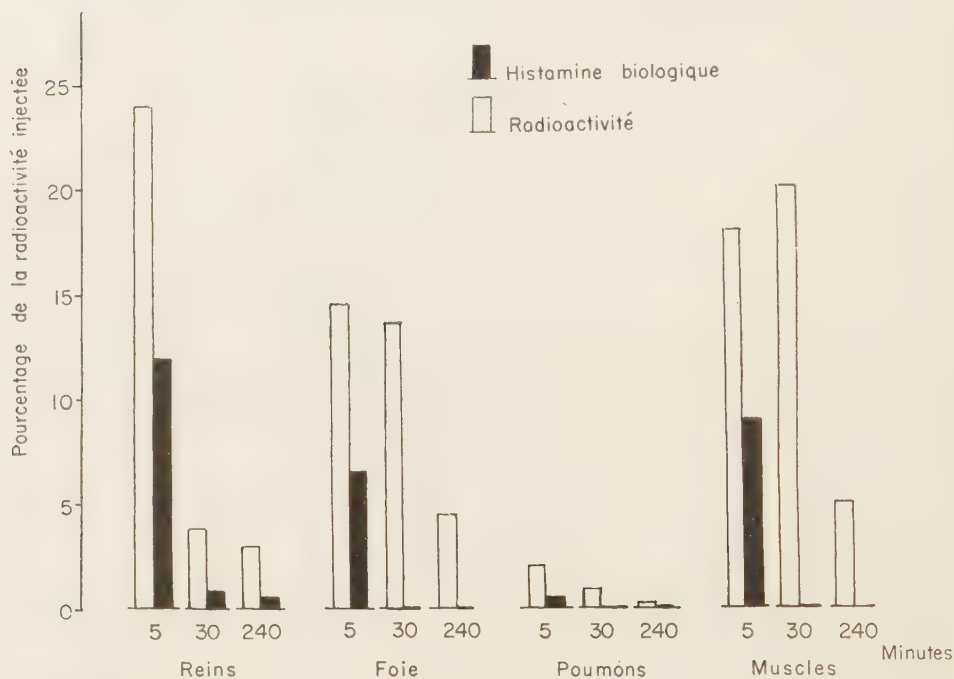


Fig. 14. — Pourcentage de la radioactivité exprimée en ^{14}C histamine et de l'histamine « biologiquement active » trouvées dans divers tissus, 5, 30 et 240 minutes après l'injection intraveineuse de 500 μg p. 100 g de bichlorhydrate de ^{14}C histamine chez le rat témoin.

celle de l'histamine biologiquement active sont représentées dans la figure 13. Nous y avons ajouté les modifications du taux de la radioactivité dans les globules.

Nous observons que, 20 secondes après l'injection, les taux d'histamine trouvés par la mesure de la radioactivité et par la méthode biologique présentent déjà quelque différence. La comparaison entre ces deux valeurs indique que 25 p. 100 de la radioactivité présente à ce moment dans le plasma n'est plus de l'histamine.

Par la suite, il y a une nette divergence entre les deux courbes.

La dégradation de l'histamine semble être assez rapide. En effet, une minute après l'injection, 46 p. 100 de l'histamine radioactive a perdu son activité biologique et 15 minutes après l'injection, toute l'histamine injectée

est pratiquement devenue inactive. Les taux de la radioactivité sanguine indiquent alors la présence de produits inactifs dérivés de l'histamine.

2. Dégradation de l'histamine fixée par les tissus.

Les valeurs qui expriment les rapports entre la radioactivité et l'histamine biologiquement active dans les différents tissus sont consignées dans la figure 14.

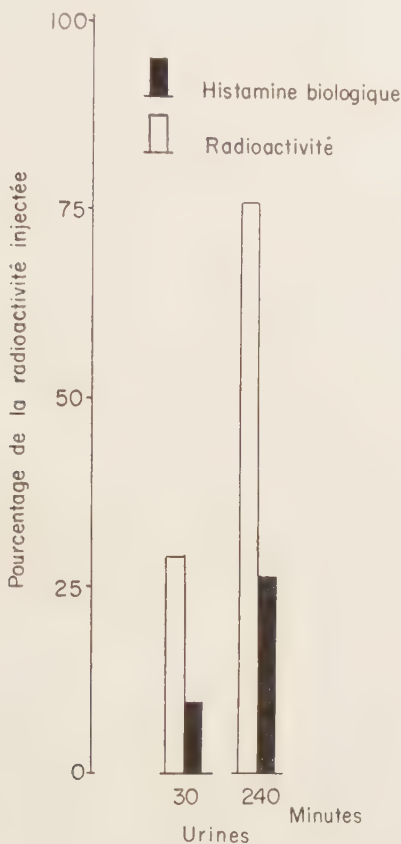


FIG. 15. — Pourcentage de la radioactivité exprimée en ^{14}C histamine et de l'histamine « biologiquement active » trouvées dans les urines 30 et 240 minutes après l'injection intraveineuse de 500 μg p. 100 g de bichlorhydrate de ^{14}C histamine chez le rat témoin.

Cinq minutes après l'injection d'histamine ^{14}C , celle-ci est déjà dégradée dans la proportion d'environ 50 p.100 pour les tissus suivants : foie, muscles, rein. La quantité d'histamine détruite par le poumon est proportionnellement plus grande, ce fait peut être lié à la teneur élevée de cet organe en histaminase.

Trente minutes après l'injection, bien que la radioactivité ne soit pas sensiblement modifiée, sauf dans le rein et le poumon, il n'y a plus d'histamine biologiquement active dans les tissus à l'exception de quelques traces qui subsistent dans le rein.

Deux cent quarante minutes après l'injection, quelques traces d'hista-

mine biologique peuvent être décelées dans le rein, mais les autres tissus, bien qu'ils contiennent encore de faibles quantités de radioactivité, ne renferment plus d'histamine active.

Ces résultats, malgré leur intérêt évident, ne permettent pas de préciser quels sont les organes où la dégradation de l'histamine est la plus intense. En effet, il s'agit d'un état dynamique durant lequel, aussi bien l'histamine que ses métabolites peuvent être transportés d'un organe à l'autre sans que nous puissions affirmer qu'ils ont été formés dans l'organe où ils sont dosés.

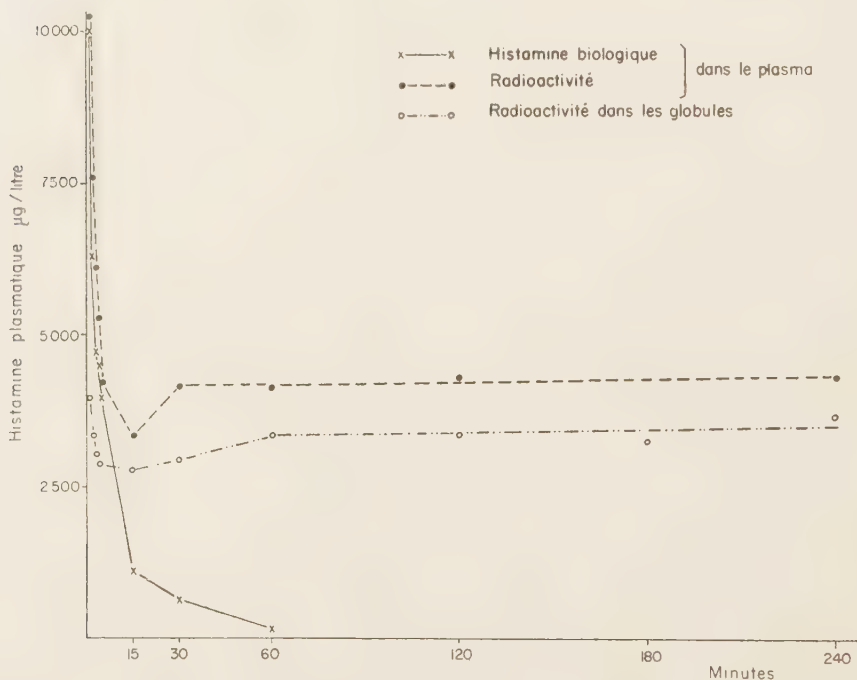


FIG. 16. — Cinétique de la décroissance du taux de la radioactivité exprimée en ^{14}C histamine et de l'histamine « biologiquement active » dans le plasma et dans les hématies en fonction du temps, après l'injection intraveineuse de $500 \mu\text{g p. } 100 \text{ g}$ de bichlorhydrate de ^{14}C histamine chez le rat à reins exclus.

Ce qui est certain, c'est que la destruction de l'histamine est un processus très rapide, tout au moins chez l'espèce animale étudiée.

3. Histamine urinaire.

Une étude semblable, effectuée dans les urines, montre que 27 et 76,5 p. 100 de la radioactivité injectée sont éliminés respectivement au bout de 30 et de 240 minutes.

De ces pourcentages, seulement 15 et 25 p. 100 sont sous forme d'histamine biologiquement active.

Les résultats de ces expériences sont représentés dans la figure 15.

b) Animaux à reins exclus.

1. Histamine sanguine.

La phase initiale rapide de la décroissance sanguine de l'histamine biologique et radiomarquée est semblable à celle des animaux témoins mais, par la suite, tandis que les taux de l'histamine biologiquement active continuent à décroître, la quantité de radioactivité reste étale pendant plusieurs heures.

Les résultats de ces expériences sont présentés dans la figure 16.

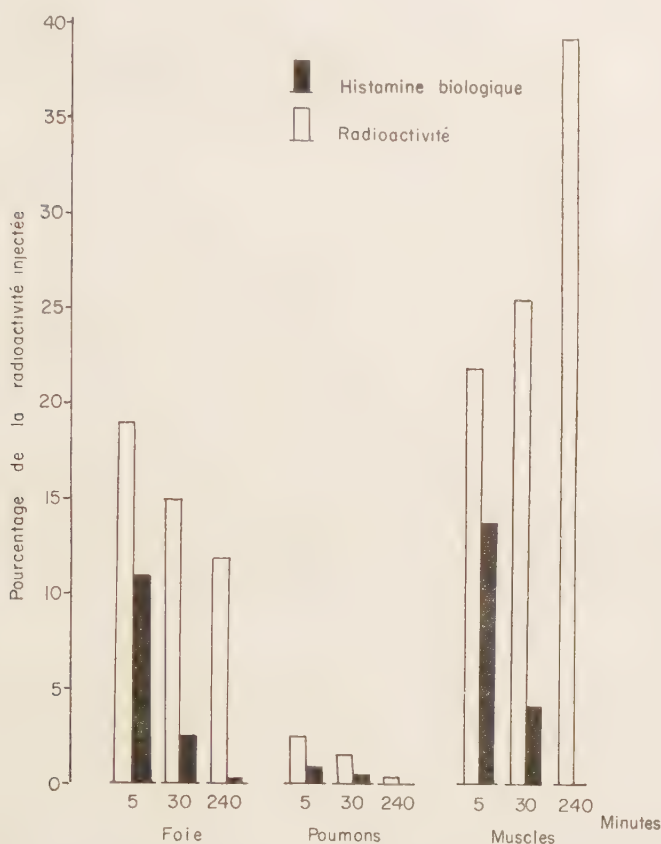


FIG. 17. — Pourcentage de la radioactivité exprimée en ^{14}C histamine et de l'histamine « biologiquement active » trouvées dans divers tissus 5, 30 et 240 minutes après l'injection intra-veineuse de 500 μg p. 100 g de bichlorhydrate de ^{14}C histamine chez le rat à reins exclus.

La courbe représentant la décroissance de la radioactivité contenue dans les hématies est parallèle à la courbe plasmatique.

2. Histamine tissulaire.

L'examen de la répartition tissulaire de la radioactivité en fonction du temps chez le Rat à reins exclus (fig. 17) montre un fait curieux : c'est un déplacement de la radioactivité vers le tissu musculaire aux dépens des autres organes.

Les taux de l'histamine biologiquement active dans le foie, le poumon et le muscle strié décroissent progressivement avec le temps.

L'exclusion du rein n'entraîne qu'une légère diminution de la vitesse de la destruction de l'histamine, d'où nous pouvons conclure que, chez le Rat, la participation du rein à la dégradation de l'histamine est négligeable.

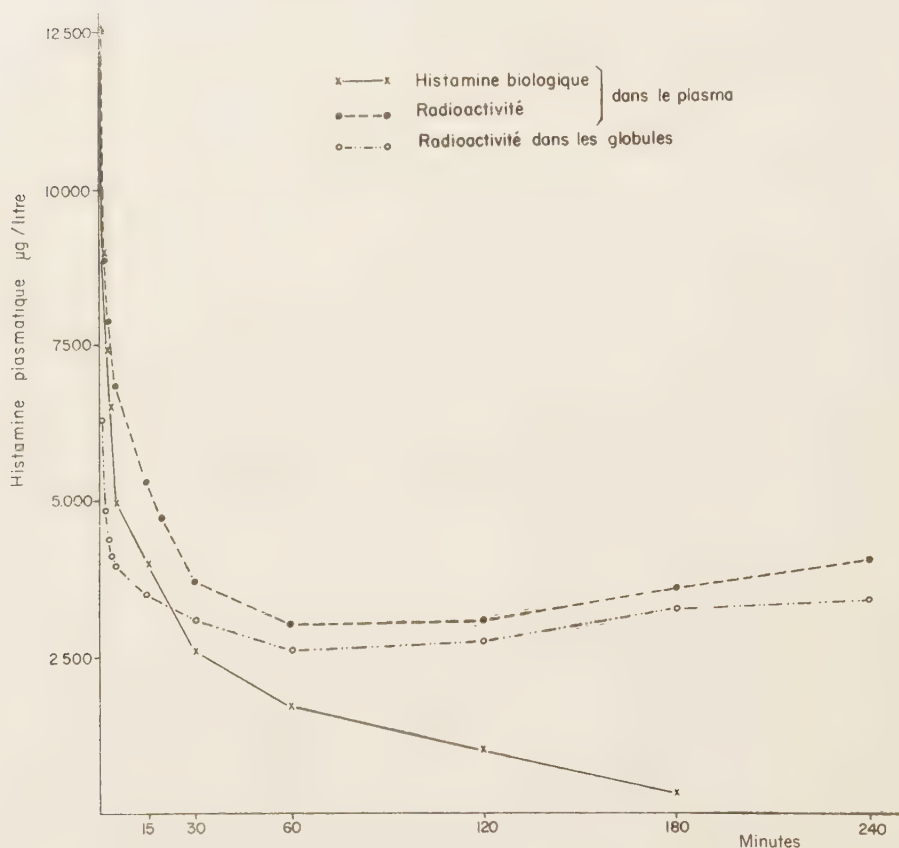


FIG. 18. — Cinétique de la décroissance du taux de la radioactivité exprimée en ^{14}C histamine et de l'histamine « biologiquement active » dans le plasma et dans les hématies en fonction du temps, après l'injection intraveineuse de $500\ \mu\text{g p. } 100\ \text{g}$ de bichlorhydrate de ^{14}C histamine chez le rat à reins exclus et traité par l' α -aminoguanidine.

c) Animaux à reins exclus et prétraités par l' α -aminoguanidine.

1. Histamine sanguine.

Les variations de la radioactivité et de l'histamine biologiquement active chez ces animaux sont représentées dans la figure 18.

Les fluctuations de la radioactivité sont sensiblement superposables à celles des animaux témoins à reins exclus, tout en se situant à un niveau légèrement supérieur.

Les valeurs de l'histamine biologiquement active diminuent régulièr-

ment et 3 heures après l'injection, elle ne représente plus que 10 p. 100 de la radioactivité alors présente dans le plasma.

Ceci confirme les faits rapportés dans le paragraphe précédent et démontre que le prétraitement par l' α -aminoguanidine n'inhibe pas complètement la destruction enzymatique de l'histamine.

TABLEAU IV. — Comparaison du pourcentage d'histamine métabolisée par rapport à la radioactivité exprimée en histamine ^{14}C contenue dans le plasma, en fonction du temps, chez le Rat témoin, le Rat à reins exclus et le Rat à reins exclus et prétraité par l' α -aminoguanidine.

Temps après l'injection	Rat témoin	Rat à reins exclus	Rat à reins exclus et traité par l' α -aminoguanidine
20 s	26,5	—	—
40 s	39,5	—	—
1 mn	46	0	0
2 mn	45	12	0
3 mn	41	20	6
4 mn	58	11	4
5 mn	63	10	17
15 mn	89	70,4	24
30 mn	100	84	30
60 mn		96,5	43
120 mn		100	66
180 mn			90
240 mn			100

Comme dans les expériences précédentes, on observe que les variations de la radioactivité dans les hématies suivent à un niveau inférieur celles de la radioactivité plasmatique.

2. Histamine tissulaire.

Les résultats réunis dans la figure 19 résument les modifications de la radioactivité et de l'histamine biologiquement active dans les divers tissus de ces animaux en fonction du temps.

Toute l'histamine fixée dans le muscle et les poumons semble demeurer sous sa forme biologiquement active pendant toute la durée de l'expérience (240 minutes).

Dans le foie, la dégradation de l'histamine est minime pendant les 30 minutes qui suivent l'injection. Par contre, dans l'échantillon prélevé 240 minutes après, l'histamine biologiquement active ne forme que 35 p. 100 de la radioactivité présente à ce moment dans le tissu. Nous [pouvons également

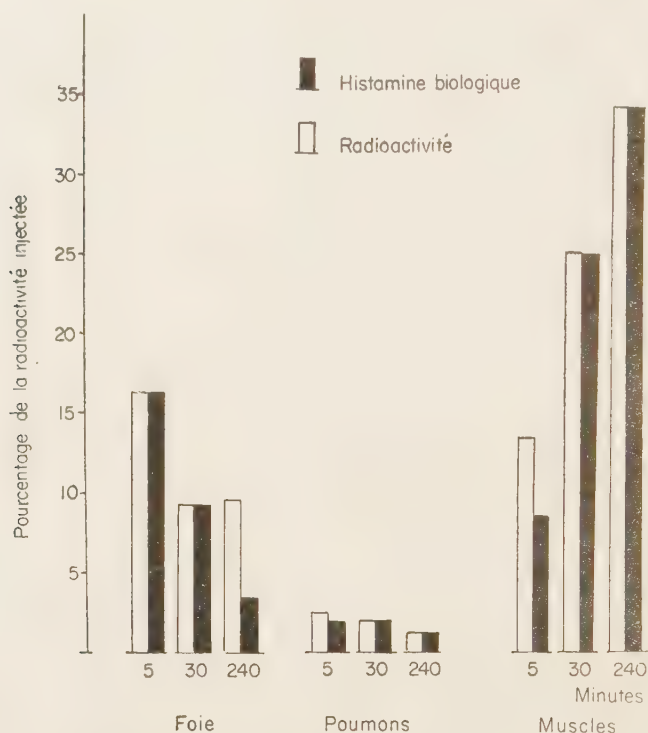


FIG. 19. — Pourcentage de la radioactivité exprimée en ^{14}C histamine et de l'histamine « biologiquement active » trouvées dans divers tissus, 5, 30 et 240 minutes après l'injection intra-veineuse de 500 μg p. 100 g de bichlorhydrate de ^{14}C histamine chez le rat à reins exclus et traité par l' α -aminoguanidine.

noter l'accroissement du taux de la radioactivité et de l'histamine biologiquement active dans le muscle strié, aux dépens des autres organes.

Les tableaux IV et V résument toutes ces données expérimentales. Ils permettent la comparaison de la cinétique de la destruction de l'histamine dans le plasma et les tissus chez les trois groupes d'animaux étudiés.

TABLEAU V. — Comparaison du pourcentage d'histamine métabolisée par rapport à la radioactivité exprimée en histamine ^{14}C contenue dans divers tissus, en fonction du temps, chez le Rat témoin, le Rat à reins exclus et le Rat à reins exclus et traité par l' α -aminoguanidine.

Temps après l'injection (mn)	Tissu	Rat témoin	Rat à reins exclus	Rat à reins exclus et traité par l' α -aminoguanidine.
5	Foie	59	18	3
	Poumon	85	86	0
	Muscle	50,6	30	0
	Rein	41,6		
30	Foie	100	89	0
	Poumon	100	86,9	2,6
	Muscle	92	100	0
	Rein	73		
240	Foie	100	100	66,6
	Poumon	100	100	0
	Muscle	100	100	0
	Rein	82		

DISCUSSION

Les résultats rapportés dans ce chapitre à l'aide de l'histamine normale et de l'histamine radiomarkée sur le noyau imidazol nous font connaître les modalités de la distribution ainsi que le sort dans les humeurs et les tissus, de l'histamine injectée. L'emploi de l'histamine marquée au ^{14}C nous a toutefois permis d'approfondir la cinétique de la dégradation de l'histamine captée par les tissus.

Une première observation qui s'impose est la diffusion extrêmement rapide en dehors du compartiment vasculaire de l'histamine injectée par voie veineuse. En effet, 15 secondes après l'injection intraveineuse, c'est-à-dire dans le premier échantillon qu'il est matériellement possible d'obtenir, 70 p. 100 de l'histamine injectée a déjà quitté le torrent circulatoire (HALPERN, NEVEU, WILSON, 1958).

Cette disparition rapide de l'histamine injectée, déjà observée par ROSE et BROWNE (1938) chez le Rat et EMMELIN (1951) chez le Chat, laisse suppo-

ser l'existence d'un effet de pompe au niveau des tissus. Nous avons constaté que l'histamine injectée diffuse dans tous les tissus à l'exception de celui du système nerveux central. C'est le rein qui vient au premier rang avec un pouvoir d'extraction de l'ordre de 25 p. 100 de l'histamine injectée.

A la suite de l'exclusion des reins, l'histamine normalement captée par le rein se répartit parmi les autres organes sans qu'il y ait de fixation préférentielle par l'un d'eux.

L'histamine accumulée dans les tissus y subit une dégradation rapide. Par la détermination simultanée de la radioactivité et de l'histamine biologiquement active, il nous a été possible d'établir le gradient de la destruction enzymatique de l'histamine par chaque tissu.

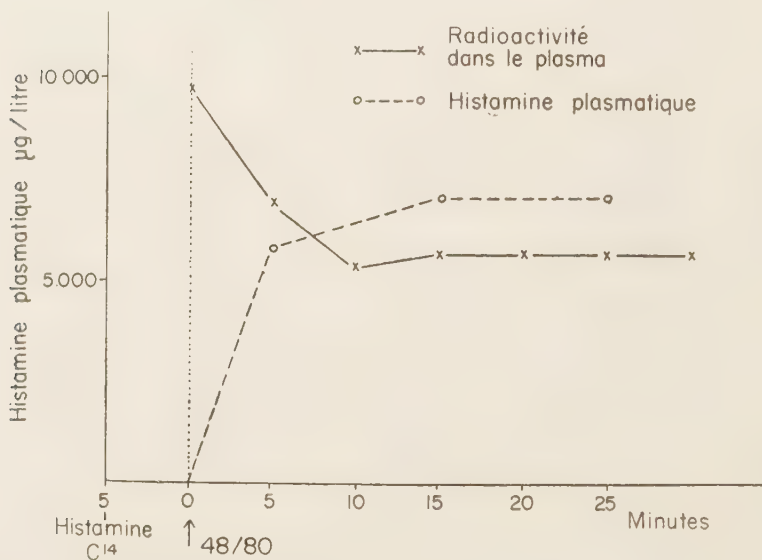


FIG. 20. — Action du 48/80 sur la décroissance plasmatique de la radioactivité chez le rat à reins exclus, traité par l' α -aminoguanidine et ayant reçu 5 minutes auparavant une injection intraveineuse de 500 μ g p. 100 g de bichlorhydrate de ^{14}C histamine.

En trait plein : décroissance plasmatique de la radioactivité. En trait interrompu : courbe de l'histamine plasmatique.

Sous l'effet de l'injection intraveineuse de 60 μ g p. 100 g de 48/80, il y a une libération massive d'histamine endogène sans que la radioactivité plasmatique augmente parallèlement.

Nous avons constaté que c'est le poumon qui métabolise l'histamine le plus rapidement, les autres organes, notamment le foie, le rein, le muscle strié, manifestant une activité inférieure mais sensiblement équivalente entre eux.

Un problème important qui mérite d'être soulevé est celui du mécanisme enzymatique de la dégradation de l'histamine. Il est certain que l'administration d' α -aminoguanidine ralentit les processus de destruction de l'histamine, très certainement par l'inhibition spécifique de la diaminoxidase. L'effet inhibiteur de l' α -aminoguanidine peut être facilement mis en évidence chez les animaux à reins exclus, cette opération permettant de supprimer l'interférence de l'élimination rénale. Mais l'administration d' α -ami-

noguanidine, même à des doses incontestablement élevées, si elle freine la dégradation de l'histamine, ne la bloque pas. En effet, chez les animaux à reins exclus, traités par l' α -aminoguanidine, l'histamine circulante et, parmi les tissus étudiés, celle fixée dans le foie, continue à être dégradée ainsi que nous l'avons montré plus haut.

Ce que nous venons de dire nous autorise à postuler que la diaminoxidase, à condition qu'on admette qu'elle est complètement bloquée par l' α -aminoguanidine, n'est pas la seule enzyme impliquée dans la dégradation de l'histamine.

Quels sont les autres processus métaboliques de l'histamine ? Il faut reconnaître que le mécanisme de destruction enzymatique de l'histamine, chez le Rat, n'est pas encore complètement élucidé.

Le dernier point qui mérite d'être relevé, car il peut servir dans la discussion, est la forme biochimique sous laquelle l'histamine injectée est déposée dans les cellules. A cet égard, les résultats obtenus avec les substances histamino-libératrices, nous paraissent d'un intérêt certain. D'après la figure 20, nous voyons que l'administration d'une substance histamino-libératrice puissante (48/80), à la dose maximale tolérée, est incapable de mobiliser et de verser dans le torrent circulatoire l'histamine exogène, déposée dans les cellules et qui est facilement identifiable par la radioactivité alors que, sous l'effet de ce traitement, des quantités considérables d'histamine tissulaire endogène apparaissent dans le courant sanguin. Il ne semble donc pas que l'histamine exogène déposée dans les cellules suive le même sort que l'histamine endogène.

Il convient de rapprocher de nos résultats ceux de KAPLAN et DAVIS (1953). Ces auteurs montrent que le poumon de Cobaye est incapable de fixer et de stocker l'histamine ajoutée *in vitro*. Lorsque la concentration du milieu extérieur en histamine est augmentée, le taux de l'histamine cellulaire ne s'accroît pas parallèlement. Ces auteurs concluent donc de leurs expériences que seule l'histamine élaborée par la cellule peut être fixée et emmagasinée par celle-ci.

C'est aux mêmes conclusions qu'aboutit SCHAYER (1956) : la totalité de l'histamine injectée est éliminée ou détruite dans les 24 heures qui suivent l'injection.

Nous devons enfin faire une petite réserve sur l'interprétation des taux d'histamine soit sous sa forme active, soit sous sa forme isotopique dans les divers tissus. Il n'est pas absolument certain, dans les expériences réalisées *in vivo*, que l'histamine décelée à un moment donné y ait été vraiment déposée et transformée. Pour que ces résultats puissent être interprétés dans ce sens, il faudrait les confirmer par des études de fixation cellulaire d'histamine *in vitro*.

CHAPITRE III

MODALITÉS DE LIBÉRATION DE L'HISTAMINE ENDOGÈNE

I. — Notion de substances histamino-libératrices et leur classification.

La notion de libération de l'histamine est intimement liée au concept de son intervention dans certains processus physiologiques ou pathologiques.

Il ne suffit pas qu'une substance soit présente dans l'organisme pour lui attribuer un rôle fonctionnel, il faut encore en démontrer sa participation active dans les processus physiologiques. C'est H. H. DALE (1920) qui, le premier, a conçu la notion de la libération d'histamine et a attribué à ce phénomène les troubles graves observés au cours du choc anaphylactique.

Cette notion a été étayée par les ingénieuses recherches de LEWIS (1927) qui, chez l'Homme, a montré l'apparition, dans le sang efférent de la peau soumise à diverses agressions, d'une substance susceptible de produire un effet similaire à celui de l'histamine.

On ne compte plus le nombre de travaux qui ont été consacrés au rôle physiopathologique de l'histamine dans les processus d'hypersensibilité expérimentale et clinique. A l'heure actuelle, presque tous les auteurs s'accordent à reconnaître que l'histamine intervient dans toute une série de processus pathologiques du type inflammatoire.

La découverte très récente des substances histamino-libératrices, c'est-à-dire de corps chimiques susceptibles de libérer l'histamine des tissus devait apporter dans ces débats de nouveaux arguments.

L'intérêt de ces substances réside dans le fait que, par un mécanisme encore inconnu et sans sensibilisation préalable, elles sont capables de mobiliser l'histamine tissulaire et d'engendrer chez l'animal et chez l'Homme des troubles semblables à ceux provoqués par des réactions anaphylactiques.

Il nous appartenait, dans un travail comme celui-ci, d'étudier les processus de la libération d'histamine par ces substances et d'en comparer les modalités avec celles qui sont observées au cours du choc anaphylactique.

La propriété histamino-libératrice n'est pas l'apanage d'un groupe chimique particulier. On la rencontre parmi des substances appartenant à des séries chimiques telles que des amines, des amidines, des guanidines et des alcaloïdes. Le support de la propriété histamino-libératrice est constitué par un radical basique non ionisé. L'intensité de la réaction dépend de la longueur de la chaîne carbonée aliphatique : le maximum d'activité étant, en général, l'attribut de composés en C⁸ et C¹⁶. Certaines amines aromatiques substituées sont également douées de cette propriété. Parmi celles-ci, le 48/80 et le 1935 L constituent les composés les plus intéressants et les plus actifs que nous possédons.

Un groupe à part, mais qui n'est pas le moins intéressant, est formé par les substances macromoléculaires. Il n'y a pas lieu de s'arrêter sur les composés biologiques tels que les ferments, les venins, les toxines, etc..., car la libération de l'histamine provoquée par ces substances est un phénomène contin-

gent et elle est secondaire à la destruction ou à la dislocation des protéines tissulaires. Par contre, certains polymères naturels (dextran, ovomucoïde) ou synthétiques (polyvinylpyrrolidone, tween) méritent un intérêt particulier en raison de la similitude de leurs effets avec la réaction anaphylactique et aussi du fait de leur grande spécificité d'action. PATON (1957) et HALPERN (1957) ont consacré à cette question des études approfondies.

Dans le tableau VI, nous avons réuni les principales substances histamino-libératrices actuellement connues. Les amines basiques diffèrent des substances macromoléculaires par certains effets physiologiques et peut-être aussi par leur mécanisme d'action. De ce fait, nous avons donc préféré à une classification chimique encore impossible une division en substances à faible poids moléculaire et en substances macromoléculaires.

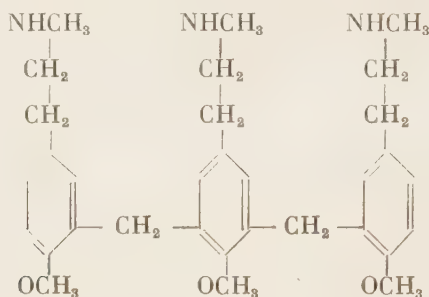
Nous donnons ici la description des substances histamino-libératrices utilisées dans ce travail.

TABLEAU VI. — *Classification des substances histamino-libératrices (modifiée d'après PATON).*

Substances à faible poids moléculaire	Substances macromoléculaires
Monoamines : $\text{NH}_2 - (\text{CH}_2)_n - \text{CH}_3$ $n = 2 \text{ à } 12$ Diamines : $\text{NH}_2 - (\text{CH}_2)_n - \text{NH}_2$ $n = 2 \text{ à } 16$ Diamidines : $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{NH} \end{array} - (\text{CH}_2)_n - \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{NH} \end{array}$ $n = 8 \text{ à } 16$ Composés biquaternaires : $(\text{CH}_3)_3\text{N} - (\text{CH}_2)_n - \text{N}(\text{CH}_3)_3$ $n = 12$ Amines aromatiques substituées : — 48/80 — 1935 L. Ammonium d-Tubocurarine Licheniforme Sinomenine Morphine Trimetophan	Complexe antigène-anticorps Ovomucoïde (Rat) Dextran (Rat) Polyvinylpyrrolidone (Chien) Tween 20 (Chien) Peptones (Chien) Anaphylatoxine (Cobaye) Polymyxine Ferments protéolytiques Venins et toxines

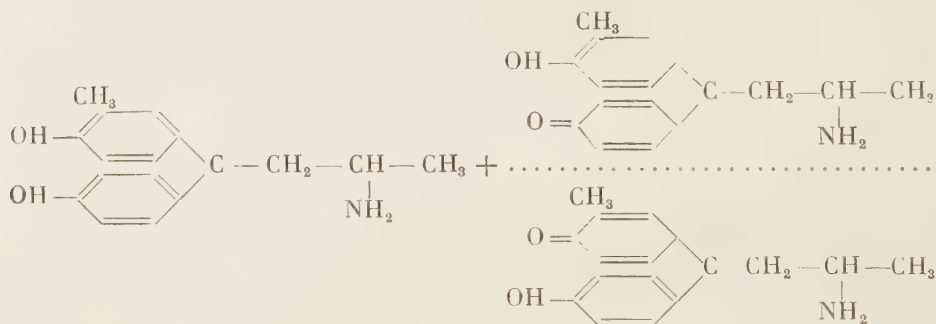
1. SUBSTANCES A FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE.

— Le 48/80 résulte de la condensation de méthoxyphényléthyl amine avec la formaldéhyde. Sa formule chimique est la suivante :



C'est un mélange de di-, tri- et tétramère, isolé par BATZLY et coll. (1943) Son action pharmacologique a été étudiée par PATON (1951) et par DEWS et coll. (1953).

Le 1935 L., étudié par CHARLIER (1954), est une butylamine substituée, plus exactement c'est un mélange de mériquinone de 4 (4'oxyphényl-4) (3''méthyl 4'oxyphényl) butylamine et de 4'4 déhydro-4 (4'oxyphényl) — 4 (3''méthyl-4' oxyphényl) butylamine et sa formule chimique est :



Les propriétés histamino-libératrices de ce produit ont été mises en évidence chez l'Homme par LECOMTE (1955) et par HALPERN et coll. (1956-1957) chez le Chien et le Rat.

2. SUBSTANCES MACROMOLÉCULAIRES.

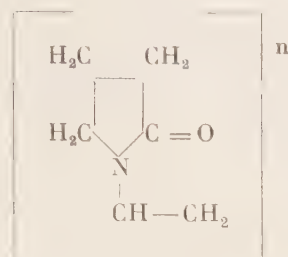
— L'ovomucoïde, de poids moléculaire 19.000, comporte à côté de glucides, mannose et galactose, une partie glucoprotéidique constituée par la glucosamine (STACEY et WOOLEY, 1942).

— Le dextran est un polysaccharide produit par le « *Leuconostoc mesenteroides* » lorsqu'il se développe sur un milieu contenant du sucrose. Ce polysaccharide est constitué exclusivement d'unités de glucose. La manière dont sont unies les molécules le différencie d'autres polyosides analogues (glycogène). L'union se fait, en effet, principalement en 1-6, mais on trouve à intervalles fréquents de courtes chaînes latérales où elle se fait en 1-4 (RICKETTS,

1951). La solution utilisée contient des molécules dont le poids varie entre 60 000 et 170 000.

— La polyvinylpyrrolidone, ou P.V.P., de poids moléculaire 40 000, provient de la polymérisation du complexe formé par la condensation de la pyrrolidone avec l'acétylène.

Sa formule chimique est la suivante :



Nous ignorons quelle est la valeur de n .

D'après les travaux de BERNHOLD et SCHUBERT (1944), de HECHT et WEESE (1943), la molécule de P.V.P. constituée par des chaînes théoriquement linéaires se pelotonne sur elle-même à la manière des albumines et de la gélatine au cours de la polymérisation.

— Le Tween 20 est un dérivé polyoxyéthylénique du monolaurate de sorbitol.

— Le complexe antigène-anticorps. Dans certaines expériences, nous provoquons la libération d'histamine au cours de la réaction anaphylactique par l'injection d'un antigène chez un animal spécifiquement sensibilisé.

Les symptômes provoqués par certaines macromolécules chez les diverses espèces animales ont été décrits bien avant que fût connu leur mécanisme d'action.

Ainsi SELYE (1937), LÉGER et MASSON (1947-1948), LÉGER, MASSON et PRADO (1947) ont décrit les effets produits par l'ovomucoïde chez le Rat ; HECHT et WEESE (1943), LOUBATIÈRES (1948), BINET et BURNSTEIN (1949) ont signalé l'action hypotensive de la P.V.P. chez le Chien ; KRANTZ et coll. (1948) ont indiqué les effets du tween chez le Chien et VOORHEES et coll. (1951), HALPERN et BRIOT (1952) ont décrit les propriétés du dextran chez le Rat.

C'est en 1952 que HALPERN et BRIOT ont démontré le mécanisme histaminique de l'action de l'ovomucoïde et du dextran chez le Rat et, en 1953, celui de la P.V.P. chez le Chien. Des résultats similaires ont été apportés par BESSE et PATAY (1953) avec la P.V.P. et par GOTH et coll. (1951) avec le tween chez le Chien.

Il s'agit donc de notions relativement récentes, encore en pleine étude.

II. — Symptomatologie produite par les substances histamino-libératrices.

Dans l'ensemble, les symptômes provoqués par ces substances chez les diverses espèces animales rappellent ceux qui sont causés par le choc ana-

phylactique ou l'injection d'histamine. C'est une symptomatologie essentiellement vasculaire dont l'intensité va d'une simple vaso-dilatation transitoire au collapsus cardio-vasculaire suivant la nature du produit, la dose et la voie d'introduction.

A. — ÉTUDE CHEZ LE CHIEN.

Chez le Chien éveillé, l'injection d'une substance histamino-libératrice, P.V.P. (HALPERN, BRIOT, 1953), 1935 L. (HALPERN, BRIOT, LIACOPOULOS, NEVEU, BRANELLEC, 1956) produit un érythème généralisé avec un prurit intense pendant lequel la température cutanée de l'animal s'élève (HALPERN

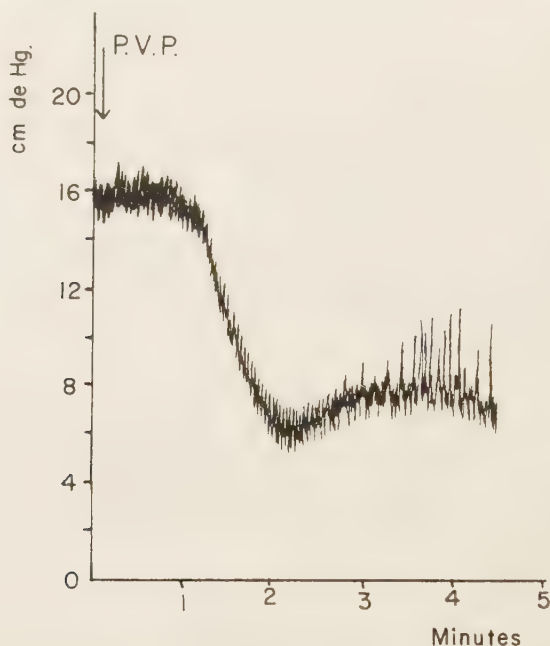


FIG. 21. — Effet de l'injection intraveineuse de 50 mg p. kg de P.V.P. sur la pression artérielle chez le chien chloralosé.

et STIFFEL, 1955). 15 à 30 minutes après on constate un œdème localisé aux lèvres et au museau.

Avec une dose plus élevée de ces substances, l'animal présente, après quelques minutes, un état de choc intense avec prostration, hypothermie et la mort peut s'ensuivre.

L'enregistrement de la pression artérielle (fig. 21) montre que l'injection d'une substance histamino-libératrice produit, après une période de latence d'une à deux minutes, une hypotension considérable qui peut persister pendant une à deux heures.

Nous verrons plus loin que ces troubles graves sont conditionnés par la libération de l'histamine endogène.

L'atteinte vasculaire, provoquée par les substances histamino-libératrices, par l'histamine, et qui est observée également au cours du choc anaphylac-

tique, est caractérisée par une augmentation de la perméabilité capillaire. Celle-ci se traduit par une hémococoncentration qui indique la fuite du liquide plasmatique à travers les capillaires devenus trop perméables. Le degré d'hémococoncentration reflète dans une certaine mesure l'importance de l'augmentation de la perméabilité capillaire. Pour chiffrer celle-ci d'une manière plus quantitative, il faut avoir recours à la méthode décrite par LANDIS et, coll. (1932). Le principe de cette méthode, qui a été imaginée pour être appliquée chez l'Homme, consiste à calculer la quantité d'eau et de protéines qui passe à travers les capillaires normaux après l'application d'une compression de 80 mm de mercure à la racine d'un membre pendant 30 minutes.

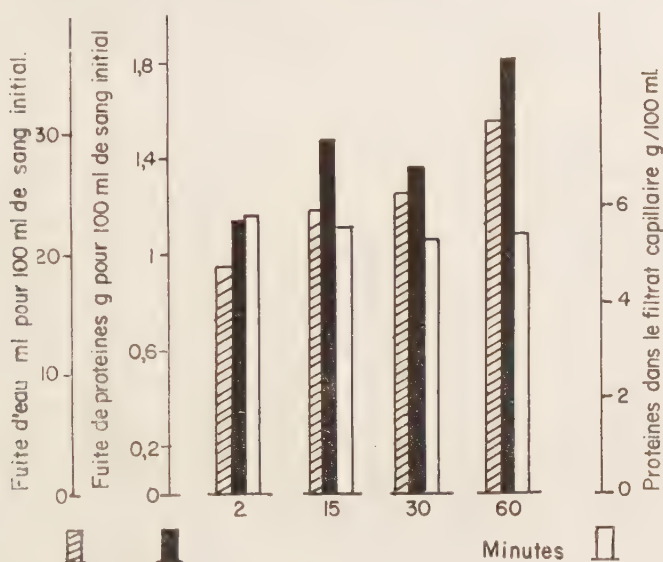


FIG. 22. — Effet de l'injection intraveineuse de 1 mg p. kg de 1935 L. sur la filtration capillaire d'eau, de protéines ainsi que sur le taux de protéines dans le filtrat capillaire chez le chien chloralosé (moyenne de 4 expériences).

Les troubles de la perméabilité capillaire provoqués par l'injection d'une substance histamino-libératrice telle que la P.V.P. chez le Chien sont tellement intenses qu'il n'est pas besoin d'appliquer un garrot pour observer la fuite des protéines à travers les capillaires. C'est ce que nous avons montré dans un récent travail (HALPERN, MUSSO et NEVEU, 1955).

En comparant les valeurs de l'hématocrite et le taux des protéines plasmatiques avant et après l'injection de substances histamino-libératrices, on peut calculer la fuite d'eau et la fuite des protéines suivant les formules indiquées par LANDIS.

Soit H_0 et H_x les valeurs de l'hématocrite au temps 0 et au temps X après l'injection et Pr_0 et Pr_x le taux des protéines de ces prélèvements. La fuite d'eau X pour 100 ml de sang initial est $X = 100 - 100 \frac{H_0}{H_x}$.

La fuite des protéines Pr peut être calculée d'après la formule suivante :

$$Pr = \frac{Pr_0 (pl_0)}{100} - \frac{Pr_x (pl_0 - X)}{100}$$

où pl_0 indique le volume plasmatique de l'échantillon au temps 0. Il s'obtient ainsi : $pl_0 = 100 - H_0$.

Connaissant les quantités d'eau et de protéines qui ont passé à travers les capillaires pendant le temps x , il est facile de déduire la concentration du filtrat capillaire en protéines (cf).

$$cf = \frac{Pr \times 100}{X}$$

Appliquant ces formules pour chaque temps de l'expérience, nous pouvons suivre la cinétique de l'augmentation de la perméabilité capillaire.

L'action sur la perméabilité capillaire du 1935 L. chez le Chien, prise comme exemple, est indiquée dans la figure 22.

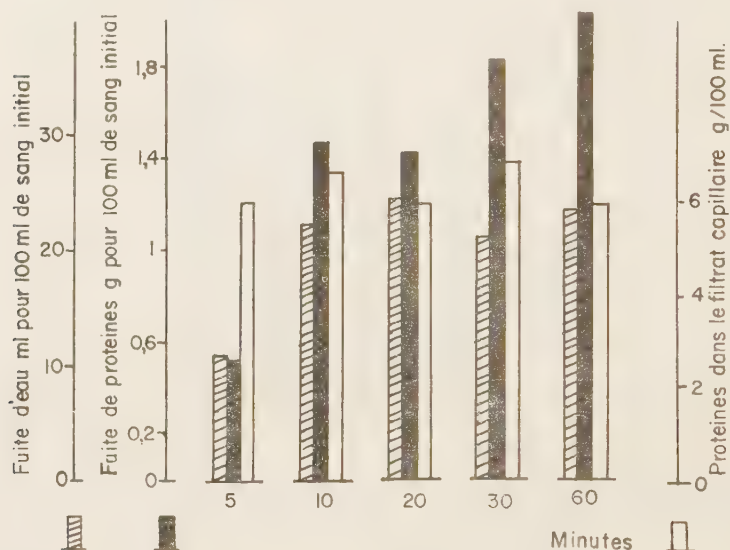


FIG. 23. — Effet du choc anaphylactique sur la filtration capillaire d'eau, de protéines ainsi que sur le taux de protéines dans le filtrat capillaire chez le chien chloralosé (moyenne de 4 expériences).

Sous l'effet de l'administration de cette substance, l'altération de la perméabilité capillaire est sévère. Deux minutes après l'injection intraveineuse de 1 mg p. kg de 1935 L., la concentration en protéines du filtrat capillaire atteint une valeur voisine de celle du plasma. C'est donc du plasma presque pur qui filtre à travers les capillaires. Cette concentration en protéines dans le filtrat capillaire reste constante pendant toute la durée de l'expérience, seul le volume de ce filtrat augmente légèrement en fonction du temps.

Il est intéressant de comparer les symptômes provoqués par les substances histamino-libératrices avec ceux de la réaction anaphylactique chez le Chien. Ces symptômes sont similaires : mêmes phénomènes vasculaires, même état de prostration et même modification de la perméabilité capillaire.

L'augmentation de la perméabilité capillaire au cours de la réaction anaphylactique chez le Chien est représentée dans la figure 23. La vitesse de la

filtration à travers les capillaires semble moins rapide que celle déterminée par l'injection de 1935 L. En effet, le volume du filtrat capillaire ne parvient à sa valeur maximum que 10 minutes après l'injection déchainante au lieu de 2 minutes après l'injection de 1935 L. La concentration en protéines du filtrat capillaire est également voisine de celle du plasma.

Il existe cependant une différence qui suggère que le mécanisme n'est pas tout à fait semblable.

On sait que, chez le Chien, le choc anaphylactique s'accompagne d'une diminution de la coagulation sanguine pouvant aller, dans les cas de chocs graves, jusqu'à l'incoagulabilité complète (BIELD et KRAUSS, 1910). Quelle que soit la substance étudiée nous n'avons pas observé de modifications importantes de la coagulation du sang. PATON (1951) trouve avec le 48/80 une

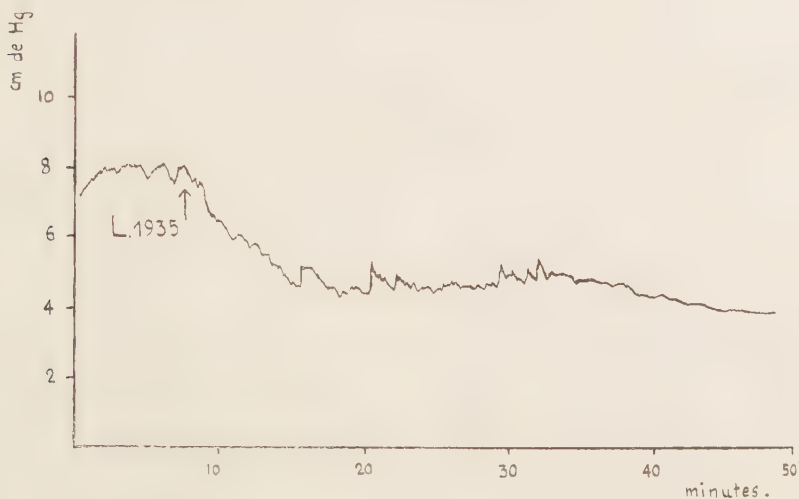


FIG. 24. — Effet de l'injection de 250 µg p. 100 g de 1935 L. par voie intraveineuse sur la pression artérielle chez le rat témoin.

petite diminution de la coagulabilité. D'après les résultats obtenus par QUIVY (1956), la P.V.P. n'a aucun effet sur la coagulation, l'action du 48/80 et du 1935 L. est irrégulière alors que le tween 80 produit un léger allongement du temps de coagulation.

B. — ÉTUDE CHEZ LE RAT.

Chez le Rat, l'administration de substances histamino-libératrices produit un syndrome très particulier. Avec une dose modérée administrée par voie péritonéale, on observe dans la demi-heure qui suit l'injection, un érythème généralisé avec prurit et un œdème important des extrémités : pattes, museau. Avec une dose plus importante, administrée par voie veineuse, ce sont les phénomènes de collapsus vasculaire qui dominent : hypotension artérielle, hémococoncentration, cyanose des extrémités, prostration et hypothermie.

Les phénomènes de collapsus sont plus intenses avec les amines basiques qu'avec le dextran et l'ovomucoïde.

Les figures 24 et 25 représentent l'effet typique d'une substance histamino-libératrice : le 1935 L. sur la pression artérielle, l'hémoconcentration et la température.

III. — Cinétique de la libération d'histamine.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, un des effets essentiels de ces substances est de mobiliser l'histamine tissulaire. Ce phénomène se traduit

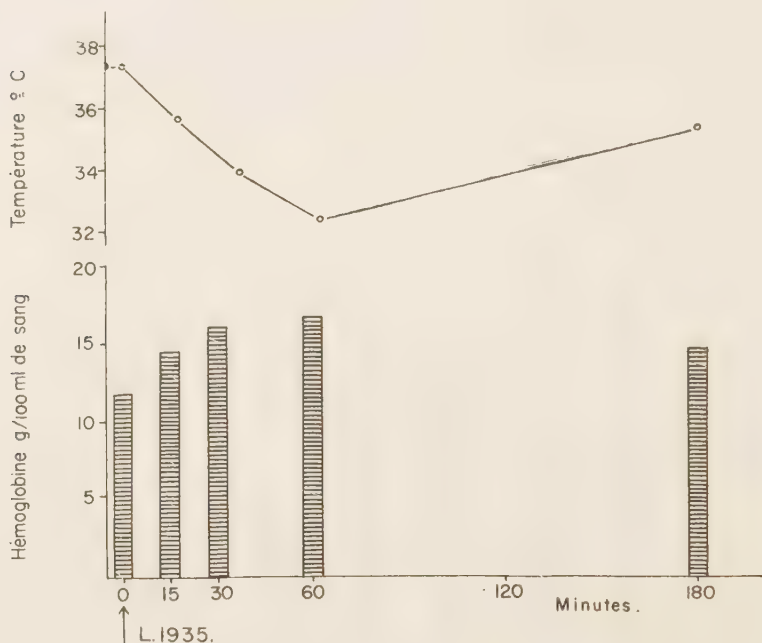


FIG. 25. — Effet de l'injection intrapéritonéale de 1 mg p. 100 g de 1935 L. sur l'hémoconcentration et la température chez le rat témoin.

par une inflation de l'histamine dans le compartiment vasculaire. Nous allons étudier les aspects cinétiques et les modalités de cette libération d'histamine.

A. — ÉTUDE CHEZ LE CHIEN.

L'injection intraveineuse de 50 mg par kg de P.V.P. détermine une augmentation rapide de l'histamine plasmatique dont la cinétique est représentée sur la figure 26. Le 1935 L. est, à cet égard, beaucoup plus actif, ainsi que le montre cette même figure 26. Avec cette dernière substance, à la dose de 1 mg p. kg, le taux d'histamine plasmatique passe de 40 μ g à 1 375 μ g p. litre. On a vu que le taux maximum atteint avec la P.V.P. n'est que de 360 μ g p. litre.

Dans tous les cas, cette augmentation de l'histamine plasmatique est transitoire et, après environ 60 minutes, la teneur du plasma en histamine revient à la normale.

Il nous paraît intéressant de comparer ici les modalités de la libération d'histamine au cours du choc anaphylactique chez le Chien. Contrairement à ce qui se passe avec les substances histamino-libératrices, la libération d'histamine est imprévisible et varie d'un animal à l'autre.

Dans la figure 27 nous représentons les modifications de la tension artérielle et la libération d'histamine concomitante chez 3 Chiens sensibilisés au sérum de Cheval. Chez le Chien n° 10, l'injection de l'antigène détermine une libération d'histamine considérable, puisque le taux d'histamine plasmatique

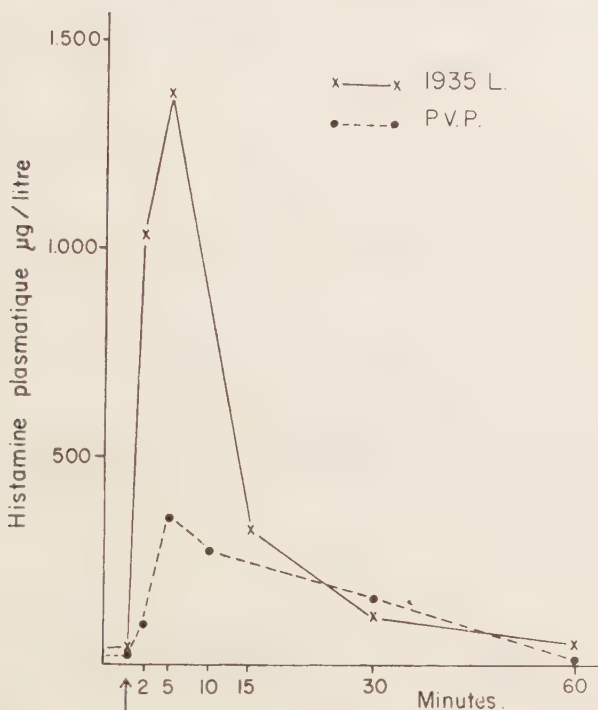


FIG. 26. — *Histamine plasmatique chez le chien témoin après l'injection intraveineuse de :* — 50 mg p. kg de P.V.P. (courbe en trait interrompu) ; — 1 mg p. kg de 1935 L. (courbe en trait plein).

atteint 6 200 µg p. litre. Cet animal meurt dans un état de collapsus vasculaire 9 minutes après l'injection déchainante. Le cas du Chien n° 43 est similaire : le collapsus vasculaire est intense et l'histamine plasmatique atteint un taux de 3 000 µg p. litre. Cet animal succombe 4 heures après. Par contre, le Chien n° 56 ne réagit que par un choc anaphylactique atténué. Chez lui, le taux d'histamine atteint à peine 200 µg p. litre et cet animal survit.

Ainsi la libération de l'histamine par les substances chimiques et par la réaction anaphylactique sont très similaires. Les différences observées ne sont que quantitatives.

B. — ÉTUDE CHEZ LE RAT.

La cinétique de la mobilisation de l'histamine sous l'influence de l'injection de substances histamino-libératrices est étudiée chez l'animal témoin, chez

l'animal traité par l' α -aminoguanidine et chez l'animal en hypothermie profonde.

Nous étudions d'une part les modifications de l'histamine sanguine et, d'autre part, les modifications de l'histamine éliminée dans les urines.

1° Animaux témoins.

a) Histamine plasmatique.

Avec les trois substances étudiées, le 48/80, le 1935 L. et le dextran, on observe à la suite de leur injection intraveineuse une augmentation sensible du taux de l'histamine plasmatique.

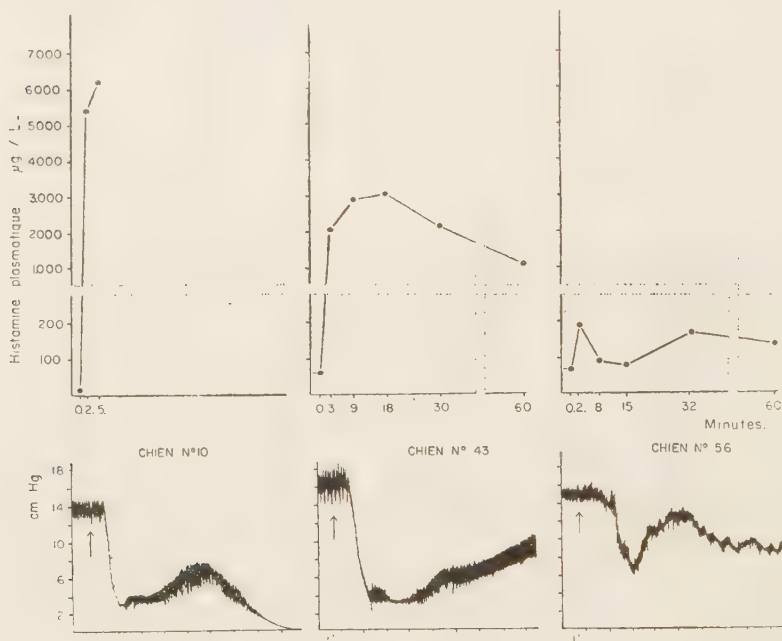


FIG. 27. — Corrélation entre la gravité du choc anaphylactique et le taux de l'histaminémie chez le chien.

La libération d'histamine est un phénomène très rapide, puisque le taux maximum dans le plasma est atteint entre 5 et 15 minutes après l'injection. Ultérieurement, ce taux s'abaisse progressivement jusqu'à revenir à la valeur normale généralement au bout d'une à deux heures. Les cinétiques de la libération d'histamine, par les trois substances avec les caractères qui leur sont propres sont représentées sur les figures 28, 29 et 30.

b) Histamine éliminée dans les urines.

Sous l'effet de l'injection des substances histamino-libératrices, le taux de l'histamine éliminée dans les urines n'est pas sensiblement modifié, à l'exception du 48/80 qui en détermine une augmentation de 100 p. 100 environ, tant sous sa forme libre que sous sa forme conjuguée (fig. 31).

Ceci indique que, chez l'animal normal, l'histamine libérée est rapidement

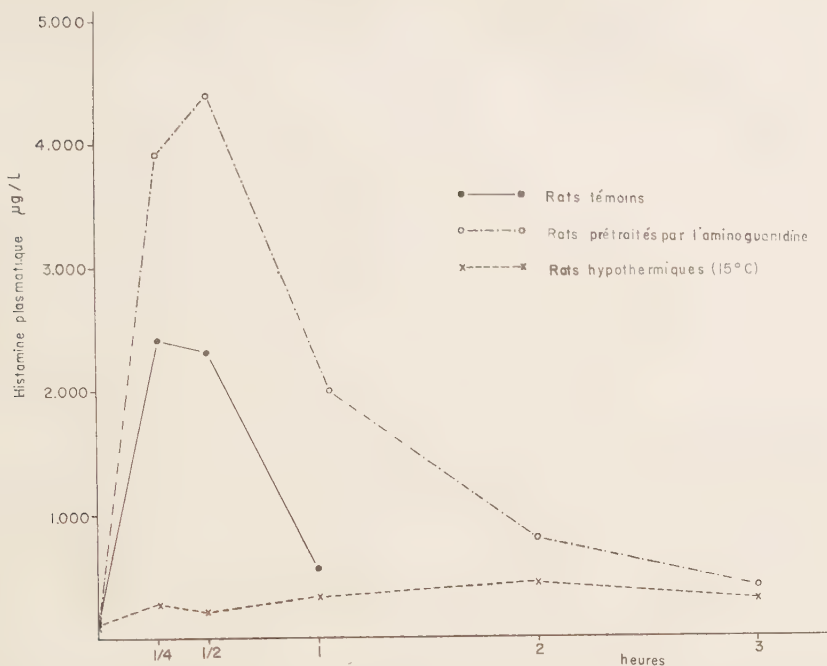


FIG. 28. — Modifications des taux de l'histamine plasmatique après injection intraveineuse de 180 mg p. 100 g de dextran chez le rat témoin (30 rats), chez le rat traité par l'α-aminoguanidine (10 rats) et chez le rat en état d'hypothermie (24 rats).

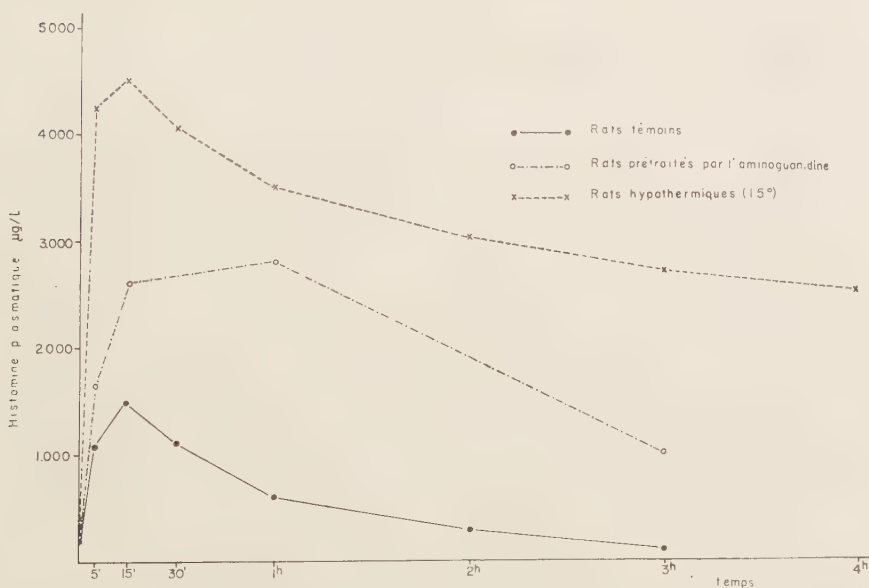


FIG. 29. — Modifications des taux de l'histamine plasmatique après injection intraveineuse de 250 µg p. 100 g de 1935 L. chez le rat témoin (23 rats), chez le rat traité par l'α-aminoguanidine (15 rats) et chez le rat en état d'hypothermie (17 rats).

détruite et un petit pourcentage de l'histamine libérée seulement parvient à traverser le filtre rénal lorsqu'une puissante substance histamino-libératrice est administrée.

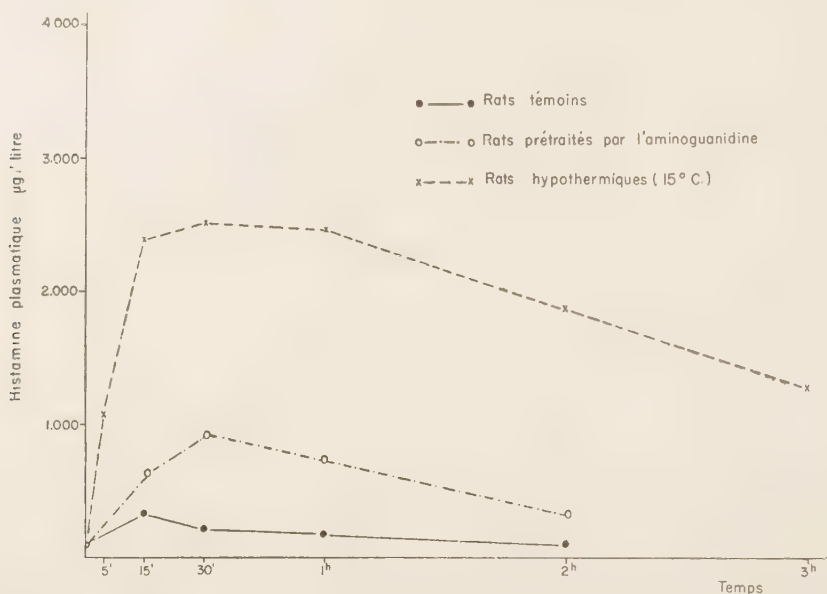


FIG. 30. — Modifications des taux de l'histamine plasmatique après injection intraveineuse de 15 µg p. 100 g de 48/80 chez le rat témoin (10 rats), chez le rat traité par l' α -aminoguanidine (16 rats) et chez le rat en état d'hypothermie (10 rats).

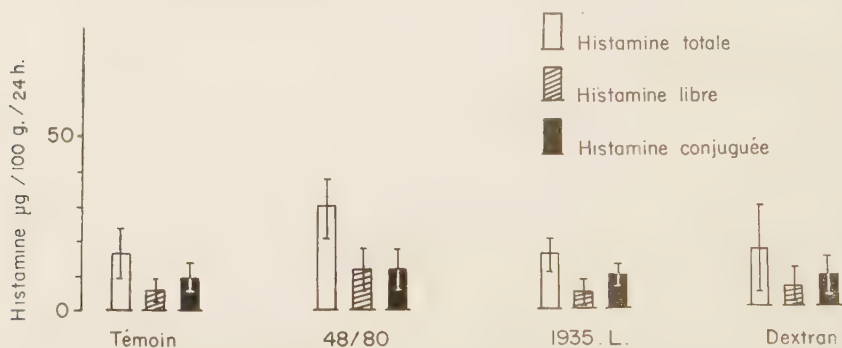


FIG. 31. — Élimination de l'histamine libre et conjuguée dans les urines chez le rat témoin après administration de substances histamino-libératrices.

Le 48/80 est administré par voie intrapéritonéale à la dose de 200 µg p. 100 g, le 1935 L. par la même voie à la dose de 1 mg p. 100 g et le dextran par voie veineuse à la dose de 180 mg p. 100 g.

Chaque colonne représente la moyenne des valeurs trouvées chez 12 rats et les limites de la déviation standard sont indiquées par le trait fin.

2° Animaux traités par l' α -aminoguanidine.

Le traitement par l' α -aminoguanidine, en empêchant la destruction de l'histamine, en augmente le taux dans le sang et accroît sensiblement la quantité d'histamine éliminée par le rein. Nous allons étudier avec quelque détail ces phénomènes.

a) *Histamine plasmatique.*

L'effet du traitement par l' α -aminoguanidine sur l'histaminémie est représenté dans les figures 28, 29 et 30. Quelle que soit la substance histamino-libératrice utilisée, le taux d'histamine plasmatique se trouve augmenté de 200 à 300 p. 100.

La durée pendant laquelle persiste l'hyperhistaminémie est également allongée sous l'effet de l' α -aminoguanidine.

Dans l'ensemble, donc, l'administration de l'inhibiteur de la diaminoxidase a pour résultat une augmentation importante de l'hyperhistaminémie et une prolongation de sa durée.

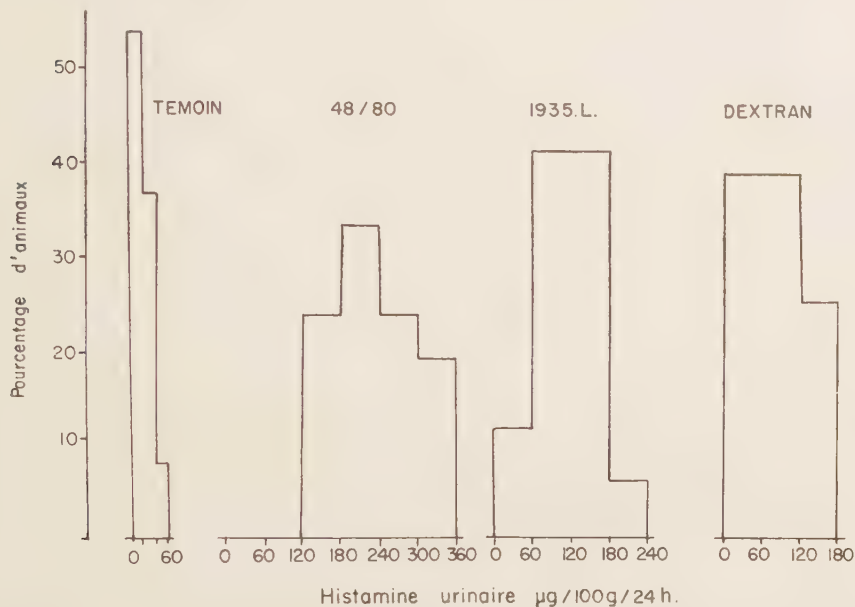


FIG. 32. — Courbes de dispersion de l'élimination de l'histamine totale dans les urines chez le Rat traité par l' α -aminoguanidine : témoins (48 rats), et chez les rats après l'injection de 200 µg p. 100 g de 48/80 par voie intrapéritonéale (21 rats), de 1 mg p. 100 g de 1935 L. par voie intrapéritonéale (17 rats) ou de 180 mg p. 100 g de dextran par voie veineuse (16 rats).

b) *Histamine éliminée dans les urines.*

Nous avons vu plus haut que, chez le Rat normal, l'histamine libérée n'apparaît qu'en très faible quantité dans les urines. Toutefois, sous l'effet du traitement par l' α -aminoguanidine, une grande partie de l'histamine libérée apparaît dans les urines.

Les détails concernant l'élimination urinaire de l'histamine chez ce groupe d'animaux sont rapportés dans le tableau VII.

Mieux que le calcul de la déviation standard, les courbes de dispersion de ces valeurs rapportées dans la figure 32 montrent les variations individuelles enregistrées dans ce groupe d'expériences.

Quelle que soit la substance histamino-libératrice utilisée, la quantité d'histamine conjuguée éliminée dans les urines est assez constante : 40 µg en moyenne, mais la quantité d'histamine libre éliminée varie beaucoup.

Ainsi, la quantité d'histamine libre éliminée par 24 heures et pour 100 g de poids corporel se trouve augmentée de 6,3 fois après l'injection de dextran, de 9,5 fois après celle de 1935 L. et de 17,7 fois après le 48/80.

Nous avons calculé ce que représente la quantité d'histamine trouvée dans les urines après l'injection d'une substance histamino-libératrice par rapport à celle contenue dans l'organisme entier : elle est de 12,5 p. 100 pour le 48/80, de 6,7 p. 100 pour le 1935 L. et de 5 p. 100 pour le dextran.

TABLEAU VII. — Élimination de l'histamine totale : libre et conjuguée dans les urines chez le Rat traité par l' α -aminoguanidine, après injection de 200 μ g p. 100 g de 48/80 par voie intrapéritonéale, de 1 mg p. 100 g de 1935 L. par voie intrapéritonéale et de 180 mg p. 100 de dextran par voie veineuse.

Substance injectée	Nombre de rats	Histamine totale μ g/100 g/24 h	Histamine libre μ g/100 g/24 h	Histamine conjuguée μ g/100 g/24 h
néant	48	21,9 $\pm$ 10,6	13,5 $\pm$ 9,2	8,4 $\pm$ 2,5
48/80	21	278,4 $\pm$ 70	238 $\pm$ 71	40,4 $\pm$ 20,5
1935 L.	17	174,4 $\pm$ 47,5	129 $\pm$ 49	45,4 $\pm$ 20,3
dextran	16	119,7 $\pm$ 62	85,7 $\pm$ 50	34 $\pm$ 22

3^e Animaux en état d'hypothermie profonde.

Il nous a paru intéressant d'étudier les modalités de libération de l'histamine tissulaire au cours de l'hypothermie profonde en raison des considérations suivantes : une inhibition du choc anaphylactique chez le Lapin au cours de l'hypothermie a été signalée par Pasteur VALLERY-RADOT, MAURIC et HUGO (1934) ; d'autre part, HALPERN et BRIOT (1952) ont montré que la libération d'histamine *in vitro* ne survient pas à 0°C ; enfin, VUKOBRATOVIC et BATA (1957) ont rapporté que, chez le Rat hypothermique, l'administration de dextran ne produit qu'une faible élévation du taux de l'histamine plasmatique.

Nous avons étudié, chez le Rat, l'effet de l'hypothermie sur la libération d'histamine provoquée par les substances histamino-libératrices.

L'hypothermie profonde a été réalisée suivant la méthode de GIAJA (1940) qui combine l'action du froid à celle de l'anoxie. Cette technique consiste, on le sait, à enfermer l'animal dans un récipient hermétiquement clos qu'on immerge dans de la glace fondante. Après deux heures environ, la température de l'animal est voisine de 15°C.

Ainsi refroidi, l'animal se comporte en véritable poïkilotherme et sa température centrale varie plus ou moins avec la température extérieure. Afin d'éviter un réchauffement trop rapide, les animaux sont maintenus dans un plateau reposant sur de la glace.

Deux faits importants sont à relever dans l'action des substances histaminolibératrices chez l'animal en hypothermie (voir fig. 28, 29, 30 et 33).

Premièrement : la réponse de l'animal en hypothermie aux diverses substances histamino-libératrices est totalement différente suivant leur nature chimique. L'effet histamino-libérateur des substances macromoléculaires est totalement aboli.

Deuxièmement : le taux d'histamine plasmatique après l'injection d'amines aromatiques est considérablement augmenté chez l'animal hypothermique et atteint des chiffres qui sont supérieurs à ceux que l'on trouve chez l'animal normothermique et traité par l' α -aminoguanidine. Chez les animaux de ce groupe, il y a, non seulement une augmentation du taux de l'histamine plasmatique, mais également une prolongation très notable de l'hyperhistaminémie.

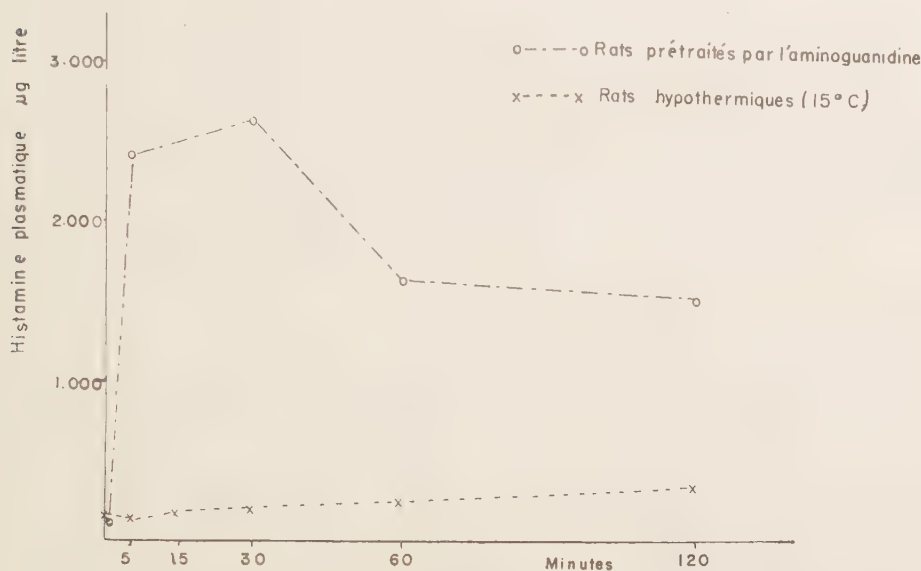


FIG. 33. — Modifications des taux de l'histamine plasmatique après injection intraveineuse de 12,5 mg p. 100 g d'ovomucoïde chez le rat normothermique traité par l' α -aminoguanidine (8 rats) et chez le rat hypothermique (8 rats).

IV. — Etat réfractaire et protection croisée.

L'action véritablement dramatique provoquée par l'injection intraveineuse d'une substance histamino-libératrice se trouve fortement atténuée ou même supprimée lorsque cette substance est réinjectée quelques heures après la première injection.

La répétition des injections conduit à coup sûr à un état réfractaire (FELDBERG et TALESNIK, 1953) et chez un animal ainsi traité, même des doses beaucoup plus élevées sont incapables de produire les symptômes habituels.

Le mécanisme de ce phénomène qui est du type tachyphylactique n'est pas encore éclairci. Il est, certes, probable que l'installation de cet état réfractaire est conditionné par l'épuisement de l'histamine tissulaire. Mais cette explication n'est pas acceptable dans tous les cas. Ainsi, chez le Chien, une seule dose suffisante de substance histamino-libératrice crée un état réfractaire à l'égard de cette substance qui peut persister durant 24 heures et davantage.

La figure 34 montre un tel effet obtenu avec le 1935 L. sur la pression artérielle du Chien et sur le taux d'histamine plasmatique.

Il est cependant exclu que ce phénomène de tachyphylaxie rapide soit dû à un épuisement complet de l'histamine tissulaire. FELDBERG et TALESNIK (1953), HALPERN et BRIOT (1954), BROCKELHURST et coll. (1955), KRA-

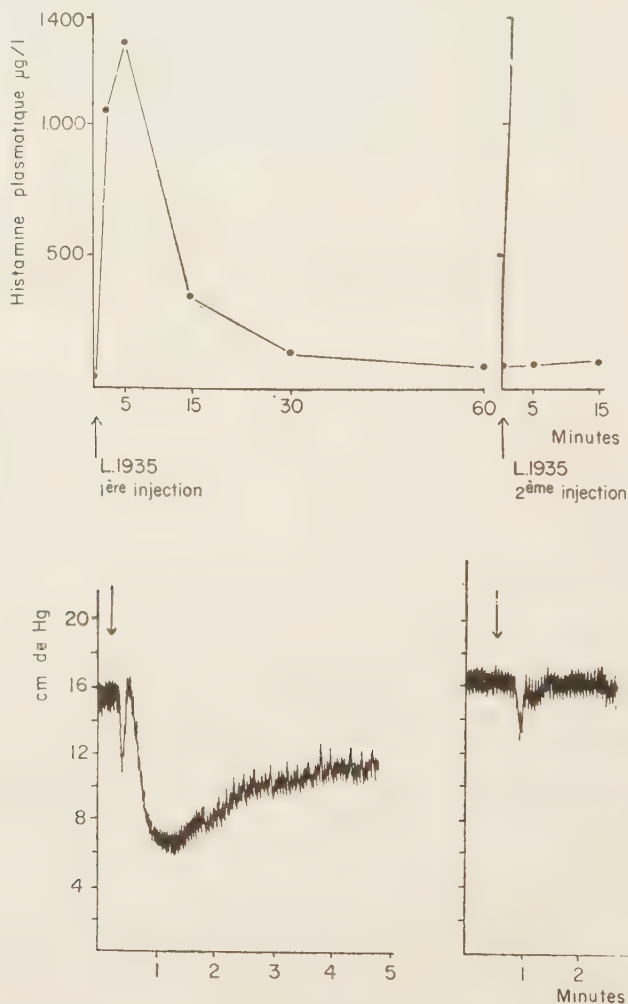


FIG. 34. — Effet sur la pression artérielle et le taux d'histamine plasmatique de l'administration par voie veineuse de 1935 L. chez le chien chloralosé, à la dose de 1 mg p. kg pour la première injection et à celle de 3 mg p. kg pour la seconde injection effectuée 60 minutes après la première.

MER (1956), ont bien vu que, pour obtenir un appauvrissement tissulaire en histamine de plus de 50 p. 100, il faut multiplier les injections pendant plusieurs jours.

Comment expliquer alors cet état ?

Plusieurs hypothèses ont été invoquées : absence d'une libération d'histamine, inactivation de l'histamine libérée par un autre constituant libéré

simultanément ou encore modification de la réactivité cellulaire à l'égard de la substance comme cela s'observe dans d'autres exemples de tachyphylaxie.

Les résultats des dosages d'histamine plasmatique rapportés dans la figure 34 montrent clairement qu'en fait il n'y a pas de libération d'histamine à la suite de la seconde injection de la substance histamino-libératrice. D'autre part, l'extraction de l'histamine étant faite après hydrolyse acide, il est difficile d'accepter l'hypothèse de la formation dans le plasma d'un conjugué du type histamine-héparine comme le suggère PATON (1957). Ceci exclut aussi l'hypothèse d'une « désensibilisation » des récepteurs à l'histamine puisqu'il n'y a pas de libération d'histamine.

Il faut donc admettre, comme hypothèse de travail, l'explication suivante : à la suite de la première stimulation tissulaire par la substance histamino-libératrice, il se produit une modification physiologique de la cellule qui la rend insensible pendant une certaine durée à l'égard de cette substance. Cet état d'insensibilité pourrait être dû à une combinaison chimique temporaire de la substance avec certaines structures protoplasmiques.

Il était d'un intérêt évident de vérifier si un organisme devenu réfractaire à l'égard d'une substance histamino-libératrice l'est également à l'égard des substances histamino-libératrices de natures chimiques différentes.

Cette étude a été réalisée à la fois chez le Chien et chez le Rat.

A. — ÉTUDE CHEZ LE CHIEN.

1^o État réfractaire créé par les substances histamino-libératrices entre elles.

Pour créer un état réfractaire, nous avons administré la substance histamino-libératrice pendant 9 jours en injections intraveineuses biquotidiennes.

TABLEAU VIII. — Modalités du traitement histamino-déplétif chez le Chien à l'aide de 1935 L. ou de Tween 20.

Jour du traitement	Substance administrée	
	1935 L. mg p. kg	Tween 20 ml p. kg
1	1	0,025
2	1	0,025
3	2	0,0375
4	2	0,05
5	2	0,075
6	2	0,075
7	3	0,1
8	3	0,1
9	3	0,15

Deux groupes d'expériences ont été réalisés.

Chez un groupe d'animaux, la substance choisie a été le Tween 20 qui appartient au groupe des substances macromoléculaires de notre classification alors que l'autre groupe d'animaux a été traité avec le 1935 L. qui appartient au groupe des amines aromatiques.

Les détails de cette expérience sont indiqués dans le tableau VIII.

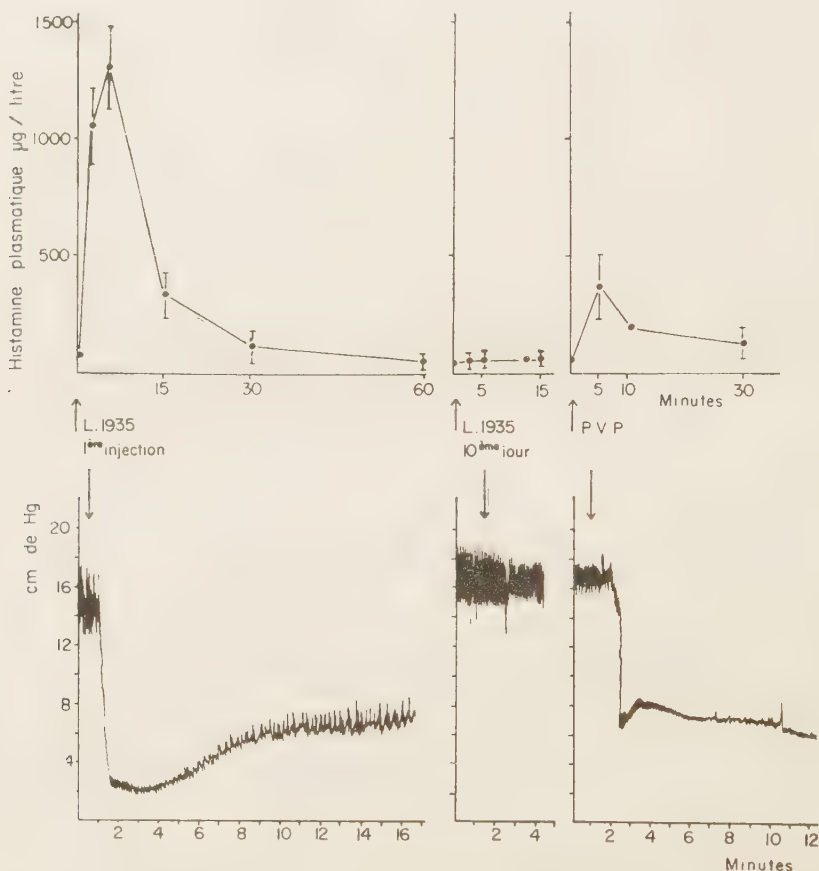


FIG. 35. — Effet de l'injection intraveineuse de 50 mg p. kg de P.V.P. sur la pression artérielle et les taux d'histamine plasmatique chez le chien chloralosé et traité depuis 9 jours par le 1935 L. (7 chiens).

L'effet de la première injection de 1935 L. (1 mg p. kg) est représenté ainsi que l'effet d'une injection de 3 mg p. kg à la fin du traitement histamino-déplétif.

Pour chaque temps, les limites de la déviation standard des taux d'histamine plasmatique sont indiquées.

Au terme d'un traitement prolongé par l'une ou l'autre substance, nous avons exploré la réactivité de ces animaux à diverses substances histaminolibératrices appartenant soit au groupe des macromolécules soit à celui des amines.

Dans tous les cas, la pression artérielle a été enregistrée et les dosages de l'histamine plasmatique ont été pratiqués à des intervalles de temps appropriés.

Une expérience typique est représentée dans la figure 35 pour le traitement prolongé par le 1935 L. et dans la figure 36 pour le traitement prolongé par le Tween 20.

Sur les 7 Chiens traités par le 1935 L. qui sont devenus réfractaires à cette substance, tous ont réagi par une hypotension typique et une libération d'histamine à l'injection de la P.V.P.

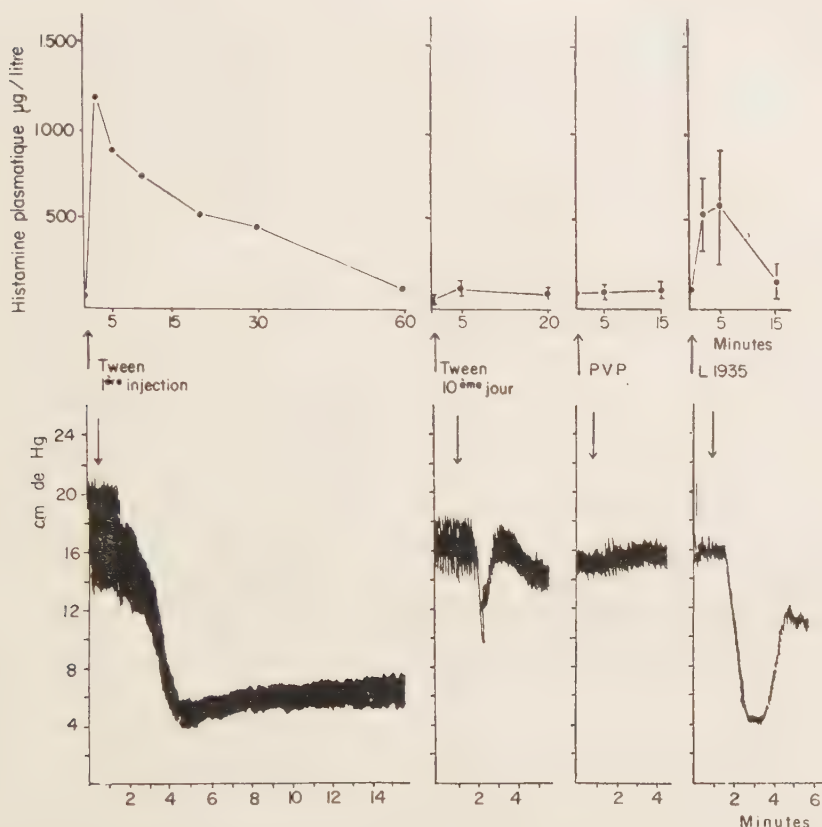


FIG. 36. — Effet sur la pression artérielle et sur le taux d'histamine plasmatique d'injections intraveineuses de 50 mg p. kg de P.V.P. et de 1 mg p. kg de 1935 L. chez le chien chloralosé et traité par le Tween depuis 9 jours (8 chiens).

L'effet de la première injection de Tween (0,025 ml p. kg) est représenté ainsi que l'effet d'une injection de Tween (0,15 ml p. kg) à la fin du traitement histamino-déplétif.

Pour chaque temps, les limites de la déviation standard des taux d'histamine plasmatique sont indiquées.

Sur les 8 Chiens ayant subi un prétraitement prolongé par le Tween 20 et qui sont devenus réfractaires à cette substance, tous ont été protégés contre la P.V.P., mais tous ont réagi par une hypotension typique et une augmentation de l'histamine plasmatique à l'injection de 1935 L. Il y a toutefois lieu de signaler que l'hypotension artérielle ainsi que la quantité d'histamine libérée à la suite de l'injection de 1935 L. chez ce groupe d'animaux sont notablement inférieures à celles observées chez l'animal vierge de tout traitement.

TABLEAU IX. — *Protection contre le choc anaphylactique par traitement préalable avec des substances histamino-libératrices.*

SUBSTANCE HISTAMINO-LIBÉRATRICE	NUMÉRO DU CHIEN	INJECTION DÉCHAÎNANTE DE CONTRÔLE					INJECTION DÉCHAÎNANTE APRÈS TRAITEMENT PRÉALABLE PAR SUBSTANCE HISTAMINO- LIBÉRATRICE				
		Importance de l'hypotension (Chiffres extrêmes en mm de Hg)		Histamine plasmaticque (Chiffres extrêmes)		État de choc	Importance de l'hypotension (Chiffres extrêmes en mm de Hg)		Histamine plasmaticque (Chiffres extrêmes)		État de choc
		Avant	Après	Avant	Après		Avant	Après	Avant	Après	
Néant	43 ¹	160	30	60	3 013	+++++					
	10 ¹	140	27	13	6 187	+++++					
	50 ¹	160	60	35	100	+++++					
L-1935	56 ¹	145	60	68	195	++	140	125	72	108	±
	64 ¹	170	45	80	86	+++++	185	175	25	25	±
	4 ²	140	20	27	45	+++++	170	50	15	30	++++
	55 ²	120	20			+++	180	40	35	114	+++++
	59 ²	160	70	141	324	+++	180	120	42	82	++
	5 ²	160	60	30	120	+++	160	155	27	50	0
Tween 20	65 ¹	200	30	68	156	+++++	190	80	indos.	36	+++
	63 ¹	170	85	81	80	+++	210	210	15	71,5	0
	58 ²	100	20			+++	150	140	57	140	0
	57 ²	160	130	50	150	+	120	120	43	56	0
	48 ²	190	40	63	193	+++++	150	140	37	50	0
	52 ²	130	30			+++++	160	160	45	55	0
	8 ²	130	30	20	1 110	+++++	120	115	25	77	0

1. Groupe d'animaux n° 1.

Protocole-type d'expérience :

27-1-1958 : injection sensibilisante de sérum de cheval.

1-2-1958 : nouvelle injection sensibilisante de sérum de cheval.

24-2-1958 : injection déchaînante de sérum de cheval (contrôle).

du 5 au 15-3-1958 : injections intra-veineuses journalières de Tween 20 ou de 1935 L.

15-3-1958 : injection déchaînante de sérum de cheval.

2. Groupe d'animaux n° 2.

Protocole-type d'expérience :

27-1-1958 : injection sensibilisante de sérum de cheval.

1-2-1958 : nouvelle injection sensibilisante de sérum de cheval.

19-2 au 1-3-1958 : injections intra-veineuses journalières de Tween 20 ou de 1935 L.

1-3-1958 : injection déchaînante de sérum de cheval.

8-3-1958 : injection déchaînante de sérum de cheval (contrôle).

+++++ choc mortel, ++++ choc grave, +++ choc sévère, ++ choc moyen, + choc léger, ± choc douteux, 0 pas de choc.

Ces résultats ont été confirmés par SLOMKA et GOTH (1956) qui ont observé, chez le Chien, l'hypotension habituelle de Tween 20 après traitement par le 48/80. De leur côté, MARSHALL et HANNA (1958) ont vu que la P.V.P. ne protège pas le Chien contre le 48/80.

2° *Interférence des substances histamino-libératrices et de l'anaphylaxie.*

Étant donné le rôle de l'histamine invoqué dans le mécanisme de la réaction anaphylactique, il était intéressant d'étudier s'il est possible de provoquer un choc anaphylactique chez des animaux ayant subi un traitement prolongé par des substances histamino-libératrices et devenus, de ce fait, réfractaires à l'égard de ces substances.

Pour réaliser cette expérience, 16 Chiens ont été sensibilisés au sérum de Cheval suivant la technique habituelle.

Trois semaines après les injections sensibilisantes, les animaux ont été divisés en deux groupes.

Chez le premier groupe nous avons exploré la sensibilité anaphylactique sans aucun traitement préalable. Les animaux ayant survécu au choc anaphylactique ont alors été soumis à un traitement avec une des substances histamino-libératrices : Tween 20 ou 1935 L. suivant les modalités rapportées dans le tableau VIII ; puis, à la fin de ce traitement, ils ont été éprouvés de nouveau quant à leur sensibilité anaphylactique.

Les animaux du second groupe ont été soumis trois semaines après la sensibilisation à un traitement par le 1935 L. ou par le tween 20 selon les modalités habituelles et, à la fin de ce traitement, leur sensibilité anaphylactique a été explorée. Tous les animaux de ce groupe ont été repris après 8 jours de repos et ont reçu des injections de sérum de Cheval.

Lors des injections déchaînantes, les animaux ont été anesthésiés avec du chloralose. La pression artérielle fut enregistrée et l'histamine plasmatique dosée.

Les résultats sont consignés dans le tableau IX.

Les conclusions suivantes peuvent être dégagées de ces expériences :

Tous les animaux sauf 1 ont réagi à l'injection déchaînante de sérum de Cheval par un choc grave ; 3 ont succombé dans les heures qui suivirent.

Dans le groupe d'animaux traités par le 1935 L., un Chien a été complètement protégé ; deux ont manifesté un choc léger et trois ont fait un choc sévère ou grave.

Dans le groupe d'animaux traités par le Tween 20, 6 furent complètement protégés et un seul réagit par un choc grave.

Les résultats de ces expériences suggèrent que les substances histamino-libératrices macromoléculaires sont plus efficaces dans la protection du Chien contre le choc anaphylactique que les amines basiques. Faut-il en conclure que le lieu d'action des substances macromoléculaires est le même que celui du complexe antigène-anticorps ? C'est bien l'impression qui se dégage de ces résultats.

B. — ÉTUDE CHEZ LE RAT.

Une étude similaire a été conduite chez le Rat. Les animaux ont été répartis en 4 groupes : un groupe d'animaux a servi de témoins et les trois autres

groupes ont subi un traitement prolongé par le dextran, le 1935 L. ou le 48/80.

Les modalités de ce traitement sont consignés dans le tableau X.

A la fin de ce traitement, chaque groupe de Rats a été subdivisé en 3 lots. Chacun de ces lots a été éprouvé quant à sa réactivité vis-à-vis du dextran, du 1935 L. ou du 48/80.

TABLEAU X. — *Schéma du traitement histamino-déplétif chez le Rat par diverses substances histamino-libératrices.*

L'injection exploratrice a été pratiquée cinq heures après la dernière injection déplétive pour le dextran et le 1935 L. et 18 heures après pour le 48/80.

Les doses exploratrices sont pour le dextran de 180 mg p. 100 g par 100 g par voie veineuse, pour le 1935 L. de 1,25 mg p. 100 g par voie intrapéritonéale et, pour le 48/80, de 200 µg p. 100 g par voie intrapéritonéale.

Déplétion avec	Mode de traitement déplétif
Dextran	en injections intraveineuses. 180 mg p. 100 g toutes les 12 heures pendant deux jours et demi.
1935 L.	en injections intrapéritonéales. — 1 ^{er} , 2 ^e et 3 ^e jours : 1 mg p. 100 g par 24 heures. — 4 ^e et 5 ^e jours : 1,12 mg p. 100 g toutes les 12 heures. — 6 ^e , 7 ^e et 8 ^e jours : 1,25 mg p. 100 g toutes les 12 heures. — 9 ^e et 10 ^e jours : 1,35 mg p. 100 g toutes les 12 heures.
48/80	en injections intrapéritonéales. — 1 ^{er} jour : 100 µg p. 100 g. — 2 ^e jour : 100 µg p. 100 g. toutes les 12 heures. — 3 ^e jour : 150 µg p. 100 g. toutes les 12 heures. — 4 ^e jour : 300 µg p. 100 g le matin, 250 µg p. 100 g le soir.

Les résultats de ces expériences sont réunis dans la figure 37.

De ces résultats, nous pouvons dégager les conclusions suivantes :

Les animaux soumis au traitement par le dextran deviennent réfractaires à cette substance. Mais chez eux, les quantités d'histamine libérée par l'injection subséquente des amines aromatiques sont sensiblement les mêmes que celles observées chez les animaux témoins.

Lorsque le prétraitement est réalisé avec le 1935 L., il n'y a pas de libéra-

tion d'histamine après l'injection de 1935 L., ni après celle de dextran. Le 48/80 mobilise encore de l'histamine chez ces animaux mais en une quantité bien inférieure à celle des animaux témoins.

Chez le groupe des animaux traités par le 48/80, aucune des substances utilisées ne produit de libération d'histamine.

C. — DISCUSSION.

D'après ces résultats, il semble que, chez le Chien tout au moins, les substances macromoléculaires exercent une action protectrice réciproque et un

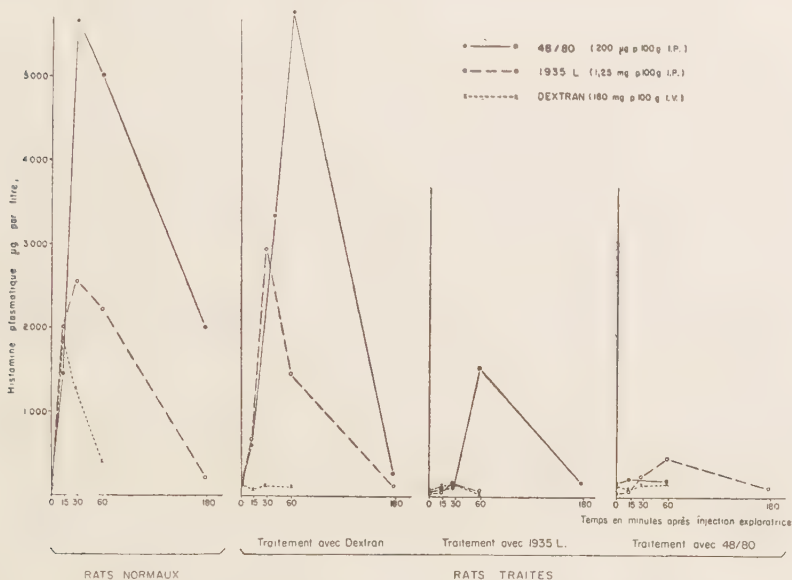


FIG. 37. — *Hyperhistaminémie provoquée par l'injection de dextran, de 1935 L. et de 48/80 chez les animaux témoins et chez les animaux prétraités par ces diverses substances histamino-libératrices* (d'après HALPERN, LIACOPOULOS et BRIOT-LIACOPOULOS, 1958).

animal devenu réfractaire à ces substances est également protégé contre le choc anaphylactique. Cependant, les animaux devenus réfractaires aux substances macromoléculaires peuvent encore réagir aux amines aromatiques.

Des expériences réalisées chez le Rat, on peut déduire que l'efficacité protectrice réciproque dépend de la structure chimique des produits. Les animaux devenus réfractaires aux macromolécules réagissent encore aux amines aromatiques ; par contre, les animaux traités par le 48/80 sont protégés contre toutes les autres substances histamino-libératrices étudiées.

L'explication du phénomène de protection réciproque n'est pas aisée. Celle qui nous paraît la plus plausible est la différence du lieu d'action de ces substances. Ainsi, NISHIYAMA et coll. (1957) ont montré que, chez le Chien, le 48/80 libère principalement l'histamine du foie et du muscle strié alors que la P.V.P. et la sinoménine la détache surtout de la peau et à un bien moindre degré du foie et des muscles.

C'est probablement parce que les substances histamino-libératrices ne libèrent pas l'histamine des mêmes structures cellulaires qu'elles ne parviennent pas à assurer une protection croisée complète et réciproque.

DISCUSSION

Les substances histamino-libératrices provoquent dans l'organisme des troubles sévères et même parfois mortels. Ces troubles ne sont pas dus à une action pharmacologique propre de ces substances mais à un mécanisme indirect lié à la libération de l'histamine endogène.

Il existe plusieurs arguments en faveur de cette interprétation :

1. La libération d'histamine est un fait réel et est amplement démontré dans ce travail.

2. Lorsqu'on injecte une substance histamino-libératrice par voie veineuse, l'effet n'est pas immédiat. Entre le moment de l'injection et l'apparition des premiers troubles physiologiques, par exemple l'effondrement de la pression artérielle, il y a une période de latence (McINTOSH et PATON, 1949), qui est du même ordre que celle observée lors de l'injection d'un antigène chez un animal sensibilisé. Ce laps de temps est nécessaire pour que la substance entre en contact avec les cellules et que celles-ci libèrent l'histamine emmagasinée par elles.

3. Lorsqu'un animal a été soumis à un traitement prolongé par une substance histamino-libératrice et que la teneur des tissus en histamine a été suffisamment abaissée, il devient réfractaire à cette substance jusqu'à la restauration de son stock d'histamine.

4. Enfin, les substances antihistaminiques, dont l'action spécifique est maintenant bien prouvée, empêchent complètement les symptômes cliniques, sans toutefois s'opposer à la libération de l'histamine.

D'où vient l'histamine libérée ?

Nous avons vu plus haut que la libération de l'histamine est un phénomène rapide quasi explosif puisque le maximum du taux d'histamine dans le sang est atteint quelques minutes après l'injection d'une substance histamino-libératrice. Elle ne peut provenir que des tissus où l'histamine se trouve déposée. En effet, aucune preuve valable n'a été apportée en faveur d'un mécanisme enzymatique ou non qui pourrait produire de l'histamine aux dépens d'une autre substance présente dans le sang.

D'autre part, parallèlement à l'apparition de l'histamine dans le sang circulant, on observe une diminution du taux de l'histamine tissulaire. L'histamine circulante est une résultante des trois processus qui se déroulent simultanément : libération de l'histamine des tissus, destruction enzymatique et élimination rénale de l'histamine libérée. Par l'emploi d' α -aminoguanidine, il est possible de bloquer un des processus de destruction de l'histamine et de mieux connaître les quantités d'histamine libérée.

Les expériences réalisées en hypothermie nous ont révélé un certain nombre de faits surprenants qui méritent d'être discutés.

Un premier fait est que, chez ces animaux, les taux de l'histamine plasma-

tique qui résultent de la libération d'histamine après l'administration de substances histamino-libératrices, appartenant au groupe des amines aromatiques, sont bien supérieurs à ceux observés chez les animaux normothermiques. Ceci peut être imputé à l'inhibition de la destruction enzymatique par l'hypothermie. Cependant, cette explication n'est pas suffisante, puisque les taux d'histamine trouvés chez les animaux hypothermiques sont très supérieurs à ceux mesurés chez les animaux normothermiques après blocage de la diaminoxidase par l' α -aminoguanidine. Cette différence pourrait s'expliquer encore par le fait que l'élimination rénale est plus ou moins abolie en hypothermie et que la diffusion dans les tissus de l'histamine libérée est altérée. Cette dernière hypothèse se trouve confirmée par l'étude de la destruction de l'histamine injectée dans la circulation chez l'animal hypothermique. Dans ce groupe d'animaux, en considérant un volume sanguin de 8 ml p. 100 g, nous retrouvons cinq minutes après l'injection, la totalité de l'histamine injectée encore présente dans la circulation, tandis que — est-il besoin de le rappeler ici — chez l'animal normothermique, 70 p. 100 de l'histamine injectée disparaît dans les 15 secondes qui suivent l'administration intraveineuse. Ultérieurement une destruction de l'histamine a lieu mais à une vitesse très faible.

Le deuxième fait intéressant est l'action diamétralement opposée des substances macromoléculaires et des amines aromatiques sur la libération de l'histamine chez l'animal hypothermique. Nos résultats, obtenus *in vivo*, se rapprochent de ceux de MONGAR et SCHILD (1952) réalisés *in vitro* : ces auteurs ont également montré une différence similaire dans l'action de l'octylamine et de l'antigène sur la libération d'histamine de tissus de Cobaye à 0°C. Comment expliquer l'abolition complète de la libération de l'histamine par les substances macromoléculaires en hypothermie ? Plusieurs hypothèses peuvent être invoquées :

1° La libération de l'histamine par les substances macromoléculaires requiert une médiation enzymatique qui se trouve abolie en hypothermie. Si nous admettons cette hypothèse, nous admettons implicitement que le mécanisme fondamental de la libération de l'histamine par les divers histamino-libérateurs est différent.

2° Les modifications physiologiques et notamment les modifications circulatoires qui interviennent en hypothermie profonde doivent être aussi considérées. Certains auteurs, dont MOREL et coll. (1957) et RODBARD et coll. (1951) ont montré une diminution importante du volume plasmatique et du liquide extracellulaire chez les animaux en hypothermie qui ne peut s'expliquer que par une exclusion de certains territoires vasculaires. Si nous admettons que les diverses substances histamino-libératrices n'agissent pas sur le même lieu ni sur les mêmes sources d'histamine, on peut penser que, dans le cas des substances macromoléculaires, celles-ci ne parviennent pas aux lieux habituels d'action, ces territoires se trouvant circulatoirement exclus.

L'histamine est-elle la seule substance libérée ? Il serait, *a priori*, assez étonnant qu'un ébranlement cellulaire aussi important ne s'accompagne pas d'autres modifications de perméabilité. En fait, des expériences récentes

tendent à démontrer que d'autres substances et notamment la 5-hydroxy-tryptamine (BHATTACHARYA et LEWIS, 1956) et le potassium (HALPERN, BRIOT, MOUTON et TRUFFERT, 1955), sont libérées en même temps que l'histamine.

Par quel mécanisme les substances chimiques libèrent-elles l'histamine cellulaire ? Étant donné notre ignorance sur la forme biochimique de l'histamine, on ne peut faire que des hypothèses. Certains auteurs : McINTOSH et PATON (1949) ont pensé qu'il s'agit d'un simple déplacement de l'histamine de sa liaison ionique par une substance plus basique. Mais cette conception n'est pas sans rencontrer de sérieuses objections. Comment expliquer, par exemple, le fait qu'une molécule de 48/80 est capable de libérer 100 molécules d'histamine (FELDBERG et PATON, 1951). D'autre part, comment expliquer l'action des substances macromoléculaires car, en raison de leur taille, il semble inconcevable qu'elles puissent pénétrer dans les cellules. Il faut donc admettre un mécanisme physiologique complexe dont la nature reste totalement inconnue.

Peut-on tirer des expériences sur les substances histamino-libératrices des renseignements sur la réaction anaphylactique ? Nous avons vu qu'il existe une analogie frappante entre le mode d'action des substances histamino-libératrices et le choc anaphylactique tant sur le plan symptomatologique que sur les modalités de libération d'histamine. D'autre part, lorsque, à la suite du traitement réitéré avec certaines substances histamino-libératrices, les animaux sont devenus réfractaires à ces substances, ceux-ci sont également protégés contre le choc anaphylactique. Ainsi, ces résultats s'ajoutent à d'autres preuves qui sont en faveur du mécanisme histaminique de l'anaphylaxie.

CHAPITRE IV

INFLUENCE DE LA CORTISONE SUR LA BIOSYNTHÈSE DE L'HISTAMINE

Les travaux récents de HALPERN et coll. (1953), BRIOT (1954), HALPERN, BRIOT (1956) et de SCHAYER et coll. (1954 *b*, 1955, 1956) indiquent que certaines hormones cortico-surréaliennes interfèrent avec le processus de mobilisation ou de biosynthèse de l'histamine cellulaire. HALPERN et BRIOT ont montré, en mesurant l'hyperhistaminémie plasmatique provoquée chez le Rat par l'injection de dextran, que l'administration journalière de cortisone à un animal dont l'histamine tissulaire a été épuisée par un traitement préalable avec cette substance histamino-libératrice retarde considérablement le retour de la réponse hyperhistaminémique à la normale en comparaison avec les animaux qui ne reçoivent pas de cortisone.

De toute évidence, la cortisone empêche la mobilisation de l'histamine qui a lieu normalement après l'injection d'une substance histamino-libératrice. L'étude du mécanisme possible de cet effet inhibiteur de la cortisone les a conduits à l'hypothèse que la cortisone inhibe la biosynthèse de l'histamine

cellulaire. Ce phénomène est particulièrement net chez un animal ayant subi un traitement histamino-déplétif et qui, par conséquent, synthétise l'histamine d'une manière intensive.

SCHAYER et coll., en étudiant la cinétique de transformation de l'histidine marquée au ^{14}C en histamine ^{14}C , ont pu confirmer ce phénomène et montrer que cette hypothèse était juste.

Ajoutons que, d'après les travaux de HALPERN et BRIOT (1956), la desoxycorticostérone favorise la biosynthèse de l'histamine.

Il nous a semblé intéressant d'apporter quelques précisions quantitatives dans l'étude de ce phénomène. L'hyperhistaminémie utilisée par HALPERN et BRIOT comme critère de mobilisation tissulaire d'histamine ne peut avoir qu'une valeur indicative. Elle ne renseigne guère sur les quantités d'histamine réellement mobilisée. Seule la mesure de la quantité d'histamine éliminée par l'organisme par unité de temps pouvait permettre d'estimer la quantité d'histamine mobilisée sous l'effet du traitement et d'apprécier l'influence de l'hormone cortisonique (HALPERN, NEVEU, BRANELLEC, 1957).

I. — Techniques.

Nos expériences ont été réalisées sur des Rats mâles albinos, pesant de 120 à 150 g.

Les animaux ont été divisés en trois groupes : A, B et C.

Les animaux du groupe A ont été soumis à un traitement par la cortisone à la dose quotidienne de 5 mg, administrée par voie sous-cutanée. Chez ces animaux, nous avons exploré la quantité d'histamine éliminée par 24 heures après l'injection de la même dose de 1935 L. (1 mg p. 100 g par voie intrapéritonéale) à des intervalles de temps variables après le début du traitement cortisonique qui est prolongé jusqu'à 30 jours.

Les animaux des groupes B et C ont été traités respectivement par le 48/80 ou le 1935 L. afin d'épuiser leur histamine tissulaire.

Le 48/80 a été administré par voie intrapéritonéale à des doses croissantes répétées 2 fois par jour (sauf pour le 1^{er} jour où une seule injection est pratiquée) suivant le schéma :

le premier jour :	200 μg p. 100 g
le second jour :	100 μg p. 100 g le matin et 200 μg p. 100 le soir
le 3 ^e jour :	200 μg p. 100 g le matin et 250 μg p. 100 g le soir
le 4 ^e jour :	250 μg p. 100 g le matin et 300 μg p. 100 g le soir.

Le 1935 L. a été administré par voie intrapéritonéale aux animaux du groupe C selon la progression suivante :

du 1 ^{er} au 3 ^e jour :	1 mg p. 100 g une fois par jour,
du 4 ^e au 16 ^e jour :	1 mg p. 100 g, deux fois par jour.

A la fin du traitement histamino-déplétif, les animaux des groupes B et C ont été eux-mêmes répartis en deux lots. Un lot a été laissé sans aucun traitement et a servi ainsi de témoin, alors que les animaux du second lot ont reçu une injection quotidienne sous-cutanée de 5 mg de cortisone.

A des groupes d'animaux prélevés dans chacun de ces lots, nous avons administré à des intervalles de temps réguliers une dose exploratrice de 48/80 ou de 1935 L. et nous avons dosé l'histamine éliminée dans les urines pendant les 24 heures qui ont suivi l'injection.

Pendant l'étude de l'épuisement tissulaire en histamine de l'organisme

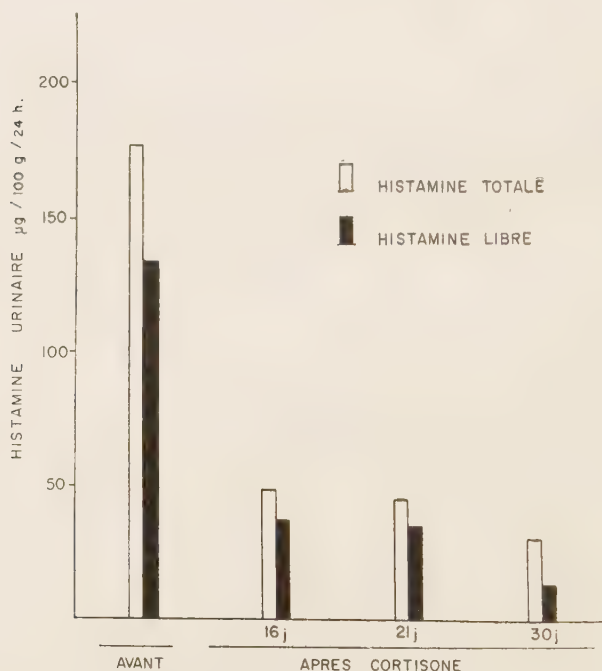


FIG. 38. — Influence d'un traitement prolongé avec la cortisone sur l'élimination urinaire de l'histamine, consécutive à une injection de 1 mg p. 100 g de 1935 L. par voie intrapéritonéale. (Tous les rats ont été prétraités par l' α -aminoguanidine.)

la dose exploratrice de 48/80 ou de 1935 L. a été celle qui correspondait à la dose du traitement histamino-déplétif pratiquée à ce moment.

Après la fin du traitement histamino-déplétif, cette dose exploratrice a été de 200 µg p. 100 g pour le 48/80 et de 1 mg p. 100 g pour le 1935 L.

La veille et le jour de l'expérience, les animaux ont reçu de l' α -aminoguanidine.

Pour réduire la mortalité provoquée chez les animaux par un traitement prolongé par la cortisone, qui est due à des infections par des germes autochtones provenant surtout du tube digestif, nous avons ajouté de l'auromycine dans une proportion de 2 g p. 1 000 à l'alimentation. Nous nous sommes assurée par des essais témoins que l'auromycine n'a aucune influence sur l'élimination de l'histamine.

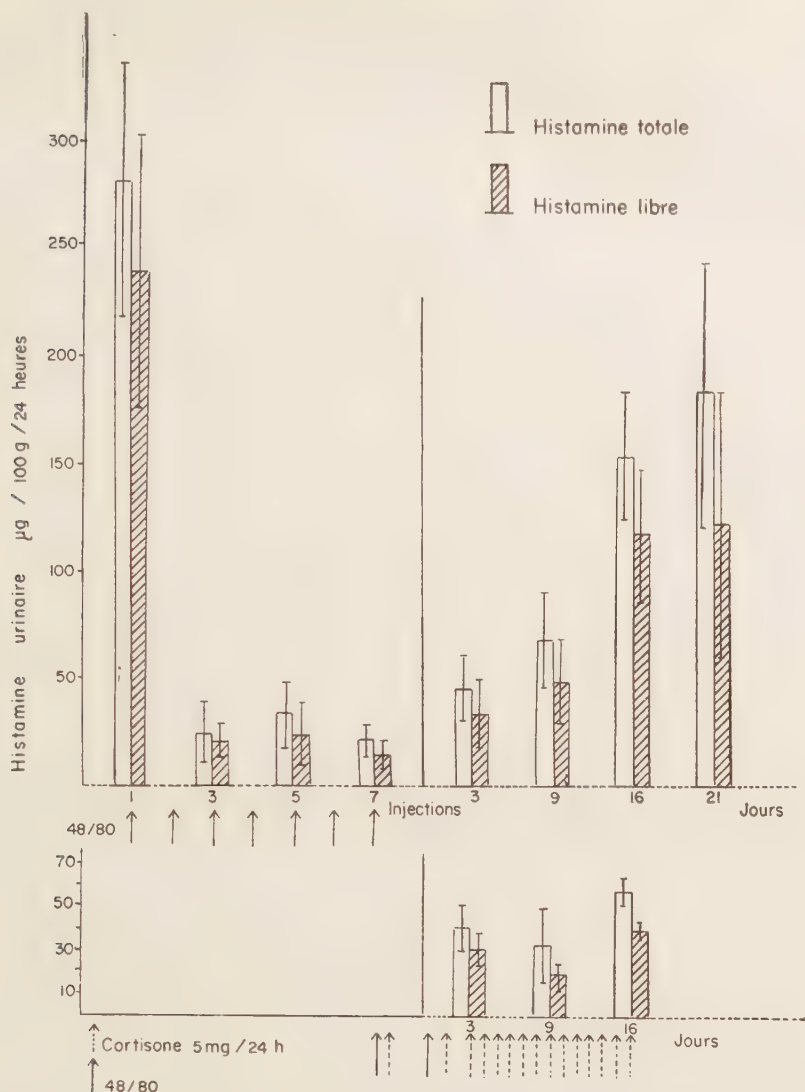


FIG. 39. — Élimination urinaire de l'histamine consécutive à l'injection intrapéritonéale d'une dose exploratrice de 48 /80 pendant et après un traitement histamino-déplétif.
Figure supérieure : rats témoins. Figure inférieure : rats soumis au traitement cortisonique. Le trait vertical médian indique le moment de l'arrêt du traitement histamino-déplétif, et les limites de la déviation standard pour chaque groupe d'expériences sont indiquées par le trait fin.

II. — Résultats.

A. — EFFET D'UN TRAITEMENT PROLONGÉ PAR LA CORTISONE SUR L'ÉLIMINATION DE L'HISTAMINE URINAIRE APRÈS INJECTION D'UNE MÊME DOSE DE 1935 L.

Les résultats de cette étude sont rapportés dans la figure 38.

Ces résultats montrent que, chez les animaux traités par la cortisone, la

même dose de 1935 L. provoque une élimination de plus en plus faible de l'histamine dans les urines. La réduction porte à la fois sur la fraction libre et sur la fraction conjuguée de l'histamine urinaire.

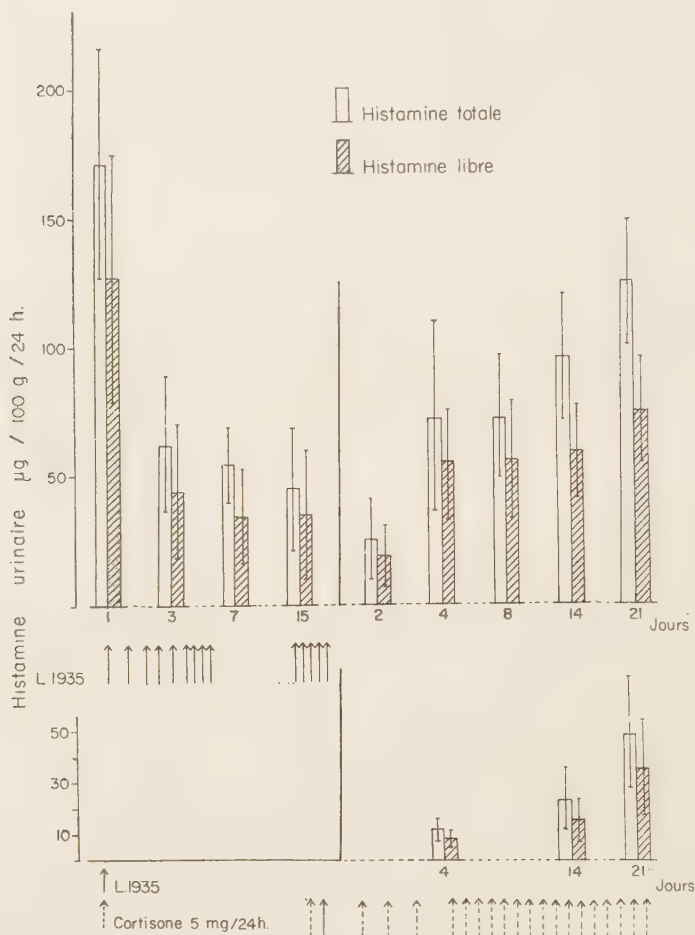


FIG. 40. — Élimination urinaire de l'histamine consécutive à l'injection intrapéritonéale de 1 mg p. 100 g de 1935 L. pendant et après un traitement histamino-déplétif par le 1935 L. Figure supérieure : rats témoins. Figure inférieure : rats soumis au traitement cortisonique. Le trait vertical médian indique le moment de l'arrêt du traitement histamino-déplétif, et les limites de la déviation standard pour chaque groupe d'expériences sont indiquées par le trait fin.

B. — INFLUENCE DE LA CORTISONE SUR L'ÉLIMINATION URINAIRE DE L'HISTAMINE CHEZ LES ANIMAUX PRÉALABLEMENT SOUMIS A UN TRAITEMENT PAR LE 48/80.

Les résultats de ces expériences sont rapportés dans la figure 39.

Par la répétition des injections de 48/80, les quantités d'histamine éliminées dans les urines décroissent rapidement pour se maintenir à un niveau constant, voisin de l'élimination basale de l'animal. Lorsque le traitement

histamino-déplétif est arrêté, l'élimination de l'histamine croît progressivement. La biosynthèse de l'histamine semble être un phénomène lent puisque trois semaines après l'arrêt du traitement, la quantité d'histamine mobilisable est encore inférieure à celle mobilisée lors de la première injection de 48/80.

Par contre, sous l'effet du traitement par la cortisone, la quantité d'histamine mobilisée n'augmente que très légèrement ; ainsi, au 16^e jour après la fin du traitement histamino-déplétif, elle ne représente que le tiers de celle éliminée au même moment par les animaux témoins.

Nous devons ajouter que les animaux traités par la cortisone pendant une longue période sont particulièrement sensibles à l'action toxique du 48/80 et c'est la raison pour laquelle nous n'avons pas pu suivre l'étude de ce phénomène au delà du 16^e jour.

C. — INFLUENCE DE LA CORTISONE SUR L'ÉLIMINATION URINAIRE DE L'HISTAMINE CHEZ LES ANIMAUX PRÉALABLEMENT SOUMIS A UN TRAITEMENT PAR LE 1935 L.

Le mode d'action du 1935 L. est similaire à celui du 48/80, tout en étant, dans l'ensemble, plus atténué. Comme avec le 48/80, d'après les données représentées dans la figure 40, nous voyons la diminution progressive de la quantité mobilisable par le 1935 L. au fur et à mesure que le traitement par le 1935 L. se continue.

L'augmentation de la quantité d'histamine mobilisable après l'arrêt du traitement suit à peu près les mêmes modalités qu'avec le 48/80.

Dans ce groupe d'expériences également, nous observons que, chez les animaux traités par la cortisone, une certaine recharge en histamine a lieu mais qu'elle est considérablement freinée par le traitement hormonal.

De ces expériences, nous pouvons déduire que la biogenèse de l'histamine est contrôlée par les hormones cortico-surrénaliennes.

A quel échelon se passe l'action de cette hormone ?

Sur quelle enzyme s'exerce son effet ?

Il est impossible, à l'heure actuelle, de répondre à ces questions.

Rappelons que, d'après les travaux de SCHAYER et coll., déjà cités, l'action inhibitrice de la cortisone sur la formation de l'histamine s'observe aussi sur les cellules isolées. Ces auteurs ont démontré, en effet, que les cellules mastocytaires en particulier sont affectées par la cortisone dans leur capacité de transformer l'histidine en histamine.

Ce sont les seules données dont nous disposons à l'heure actuelle, ce qui est peu.

CONCLUSIONS

I. — Présente dans tous les tissus normaux et pathologiques des Mammifères, douée d'une activité physiologique d'une rare intensité, la β -imidazoléthylamine ou histamine reste encore une énigme pour le biochimiste et le physiologiste.

II. — Le raisonnement oblige à admettre que cette amine se trouve dans les tissus sous une forme particulière et physiologiquement inactive, car si elle y était sous une forme libre, en totalité ou même en partie, des troubles graves surgiraient et la vie elle-même serait menacée. Mais quelle est exactement la forme biochimique de l'histamine intracellulaire ? Les faits rapportés ici indiquent que notre ignorance est à peu près complète sur ce sujet.

III. — La distribution tissulaire de l'histamine est assez particulière : la majeure quantité de celle-ci se trouve accumulée dans les tissus qui constituent l'interface entre le milieu externe et le milieu interne. Faut-il voir là une preuve d'une fonction particulière ? Certains auteurs n'hésitent pas à l'affirmer en apportant des preuves qui méritent d'être prises en considération.

IV. — Le métabolisme de l'histamine a retenu plus particulièrement notre attention. En utilisant l'histamine radiomarkuée au ^{14}C sur le noyau imidazol, nous avons pu apporter quelques précisions nouvelles. Le temps circulatoire de l'histamine est remarquablement court. En 15 secondes, 70 p. 100 de l'histamine injectée a disparu de la circulation.

L'histamine est rapidement captée par les divers tissus. A cet égard, il y a une différence qui mérite d'être relevée. Le rein est doué d'un pouvoir d'extraction particulièrement intense. Les autres organes : foie, peau, poumon, muscle strié, fixent également l'histamine, mais en bien moindre quantité.

V. — L'étude parallèle et simultanée de la radioactivité et de l'activité biologique de l'histamine injectée a permis de mesurer le gradient métabolique de divers tissus à l'égard de l'histamine. Les expériences menées sur des animaux à reins exclus nous ont révélé la répartition de l'histamine dans les divers tissus lorsque la fonction excrétrice est abolie.

VI. — L'histamine est détruite en grande partie dans les tissus par oxydation. La nature de l'enzyme ou des enzymes qui participent à ce processus varie suivant l'espèce animale. Il faut reconnaître que les conceptions classiques devront être révisées sur cette importante question.

Une minime partie de l'histamine est éliminée dans les urines sous forme libre et une partie un peu plus grande sous une forme conjuguée.

VII. — L'utilisation des substances histamino-libératrices a permis de préciser certains aspects de la dynamique de mobilisation de l'histamine cellulaire. Il semble que dans ce domaine également, les généralisations sont en défaut. Il existe non seulement des variations considérables suivant les espèces animales mais aussi des différences dans le mécanisme et peut-être le lieu d'action des substances histamino-libératrices suivant leur nature chimique.

Nous avons montré qu'à cet égard les amines aromatiques agissent d'une manière tout à fait différente de celle des macromolécules.

L'étude du comportement des animaux en hypothermie profonde nous a révélé des différences qui sont particulièrement significatives.

D'autre part, par la déplétion de l'histamine tissulaire et par l'étude de la protection croisée, nous avons mis en valeur sous un autre aspect le rôle de l'histamine dans la réaction anaphylactique expérimentale, chez le Chien en particulier.

VIII. — Le dernier point que nous avons étudié dans ce travail est l'influence de certaines hormones stéroïdiennes sur la biogenèse de l'histamine. Nous avons pu, dans ce domaine, apporter des données quantitatives qui confirment l'action inhibitrice de la cortisone sur la formation de l'histamine tissulaire.

Comment agit cette hormone ? Sur quel maillon de la chaîne enzymatique porte cette action inhibitrice ? Nous devons avouer que nous avons été incapable de résoudre ce problème. Notre constatation montre seulement que la biogenèse de l'histamine est un processus plus complexe que la simple équation chimique par laquelle on la représente habituellement.

IX. — Nous sommes consciente que ce travail laisse bien des questions sans réponse. Les modestes recherches exposées dans cette étude ont pour but d'élargir notre bagage de connaissances sur l'origine, le métabolisme et le rôle physiopathologique d'une de ces nombreuses amines biogènes, présentes dans l'organisme de l'animal. Les propriétés physiologiques si intenses de certaines de ces substances ont amené H. H. DALE, à qui nous devons beaucoup, à leur attribuer une fonction spéciale qu'il a désignée sous le nom d'« autopharmacologie ».

SUMMARY

The release, metabolism and elimination of both endogenous and ^{14}C labelled histamine has been studied in the albino rat.

Histamine was given either parenterally or orally to control animals and animals treated with α -aminoguanidine. Only 20 p. 100 of the injected histamine is eliminated in the urine of the control group in contrast to 50 p. 100 in animals treated with α -aminoguanidine. The proportion of the various forms of histamine, free or conjugated have been established.

When histamine is administered intravenously it disappears very rapidly from the circulatory blood. By using ^{14}C histamine it was possible to investigate the distribution and the fate of the injected histamine. A comparison

was made simultaneously between the radioactive ^{14}C and the biologically active histamine.

The radioactive ^{14}C measured the total histamine concentration both in its biologically active form and after its metabolic transformation in the tissues.

Diffusion of the histamine out of the blood occurred very rapidly during the first few seconds after its injection. The factors which modified its rate of diffusion were investigated in control rats, and in rats whose kidneys were excluded from the circulation.

Histamine penetrated rapidly into the cells of all the tissues except the brain. The extent of the uptake varied in the different organs. The kidney had the greatest power of extraction histamine from the blood.

Histamine taken up by the tissues was rapidly metabolized and the value of the fraction $\frac{\text{biologically active histamine}}{\text{radioactive } ^{14}\text{C}}$ correspondingly diminished.

The rate at which histamine was metabolized in the extracellular fluid and in the different organs was determined. In the rats, whose kidneys were excluded from the circulation the metabolic products of histamine were gradually transferred between the organs.

Pretreatment with α -aminoguanidine of animals with excluded kidneys retarded considerably the destruction of the carbon tagged histamine. Moreover, when a histamine releaser (48/80) was injected into animals, a few minutes after the radioactive histamine has disappeared almost completely from the circulation, there was no evidence of a release of the radioactive histamine into blood while a considerable amount of endogenous histamine has been liberated from the tissues.

By measurements of plasma and urine histamine rates, the kinetics of histamine release have been investigated using various types of histamine liberators namely : 48/80, 1935 L., dextran, ovomucoid, tween, polyvinylpyrrolidone and antigen-antibody complex.

Hypothermia modified considerably the kinetics of the histamine release. It has been shown that in profound hypothermia the histamine releasing effects of 48/80, 1935 L. increased while those of the macromolecular substances : dextran and ovomucoid were abolished.

Cross protection of histamine releasing substances on anaphylactic shock in dogs has been found, when histamine liberators of macromolecular structure (polyvinylpyrrolidone, tween) were used. Aromatic amines (1935 L.) exerted some protective action which was however less effective.

The degree of cross protection between the various types of histamine releasers has been also established.

Cortisone showed an inhibitory action on the biosynthesis of histamine. This phenomenon has been quantitatively established by measurements of the quantity of histamine mobilized by the various histamine releasers and by the study of the speed with which tissue histamine is replenished after its depletion in albino rats.

BIBLIOGRAPHIE

- ACKERMANN D. et FUCHS H. G. (1939). Zür Frage des Vorkommens von Histamin in normalen Harn. *Hoppe Seyl. Z.*, **259**, 32-34.
- ACKERMANN D. et KUTSCHER FR. (1910). Die physiologische Wirkung einer secale base und des Imidazolytätethylamins. *Z. Biol.*, **54**, 387-394.
- ANREP G. S., AYADI M. S., BARSOUM G. S., SMITH J. S. et TALAAT M. M. (1944). The excretion of histamine in urine. *J. Physiol. Lond.*, **103**, 155-174.
- ARVY L., HALPERN B. N. et NEVEU Th. (1956). Modifications morphologiques des labrocytes et corrélations avec la mise en liberté de l'histamine endogène après injection d'une butylamine substituée (1935 L.) douée de propriétés histamino-libératrices chez le Rat. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **150**, 2074-2078.
- BALTZLY R., BUCK J. S., DE BEER E. J. et WEBB F. J. (1949). A family of long - acting depressors. *J. Amer. Chem. Soc.*, **71**, 1301-1305.
- BARGER G. et DALE H. H. (1910). β -iminazoethyamine and the other actives principes of ergots. *Trans. Chem. Soc.*, **97**, 2592.
- BARSOUM G. S. et GADDUM J. H. (1935). The pharmacological estimation of adenosine and histamine in blood. *J. Physiol. Lond.*, **85**, 1-14.
- BERNHOLD et SCHUBERT (1944). Ueber die plasma ahulichkeit des periston. *Klin. Wchnschr.*, **1**, 40.
- BESSE J. H. et PATAY R. (1953). A propos de l'action hypotensive de la polyvinylpyrrolidone chez le Chien. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **147**, 1721-1722.
- BEST C. H. (1929). The disappearance of histamine from autolysing lung tissue. *J. Physiol. Lond.*, **67**, 256-263.
- BEST C. H., DALE H. H., DUDLEY H. W. et THORPE (1927). Nature of vaso-dilators constituent of certain tissue extracts. *J. Physiol. Lond.*, **62**, 397.
- BEST C. H. et Mc HENRY E. W. (1930). The inactivation of histamine. *J. Physiol. Lond.*, **70**, 349-372.
- BHATTACHARYA B. K. et LEWIS G. P. (1956). The release of 5-hydroxytryptamine by histamine-liberators. *Brit. J. Pharmacol.*, **11**, 202-208.
- BIELD A. et KRAUSS R. (1910). Experimentelle studien über anaphylaxie : zur charakteristik des Anaphylactischer schocks. *Z. Immunit. exp. Therapie.*, **7**, 205.
- BINET L. et BURNSTEIN M. (1949). Passage dans la circulation d'une substance vaso-dilatatrice au cours du choc provoqué par la polyvinylpyrrolidone chez le Chien. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **143**, 808-809.
- BLASCHKO H., FRIEDMAN P. et NILSSON K. (1958). Two kinds of histaminase. *J. Physiol. Lond.*, **142**, 33 P.
- BRIOT M. (1954). *Molécules à longue chaîne douées de propriétés histamino-libératrices*. Thèse Pharmacie, Paris.
- BRIOT M. et HALPERN B. N. (1952). Symptomatologie et pathogénie du syndrome œdémateux produit par le dextran chez le Rat. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **146**, 15-20.
- BROCKLEHURST W. E., HUMPHREY J. H. et PERRY L. M. (1955). Role of histamine in cutaneous antigen-antibody reaction in the rat. *J. Physiol. Lond.*, **129**, 205-224.
- CARLSTEN A. (1950). On the sources of the histaminase present in thoracic duct lymph. *Acta Physiol. Scand.*, **20**, suppl. 70, 1-25.
- CARNOT P., KOSKOWSKI W. et LIBERT E. (1922). Influence de l'histamine sur la sécrétion des sucs digestifs chez l'Homme. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **86**, 575.
- CASS R., MARSHALL P. B. et RILEY J. F. (1958). 5-hydroxytryptamine and histamine in mast cells of the mouse and rat. *J. Physiol. Lond.*, **141**, 510-519.
- CHARLIER R. (1954). Pharmacology of a butylamine substitute. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **97**, 401-419.
- CHARLIER R., DALLEMAGNE M. S. et PHILIPPOT E. (1954). Propriétés hypotensives d'une butylamine substituée. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **100**, 127.
- CLAUDE A. (1946). Fractionation of mammalian liver cells by differential centrifugation ; problems, methods and preparation of extracts. *J. exp. Med.*, **84**, 51-59.
- CODE C. F. (1937 a). The quantitative estimation of histamine in blood. *J. Physiol. Lond.*, **89**, 257-268.
- CODE C. F. (1937 b). The histamine - like activity of white blood cells. *J. Physiol. Lond.*, **90**, 485-500.

- COPENHAVER J. H., NAGLER M. E. et GOTH A. (1953). The intracellular distribution of histamine. *J. Pharmacol.*, **109**, 401-406.
- DALE H. H. (1920). Biological significance of anaphylaxis. *Proc. Roy. Soc. Lond.*, **91 B**, 126-146.
- DALE H. H. et LAIDLAW P. P. (1910). The physiological action of β -iminazothylamine. *J. Physiol. Lond.*, **41**, 318-344.
- DALE H. H. et RICHARDS A. N. (1918). The vaso-dilatation action of histamine and of some other substances. *J. Physiol. Lond.*, **52**, 110-165.
- DEWS P. B., WNUCK A. L., PANELLI R. V., LIGHT A. E., TALLABEN J. A., NORTON S., ELLIS C. H. et DE BEER E. J. (1953). The pharmacology of n° 48-80, a long acting vaso-depressor drug. *J. Pharmacol.*, **107**, 1-11.
- DRAGSTEDT C. A. et WELLS J. A. (1944). Pharmacological action of trypsin. *Quart. Bull. Northwestern Univ. med. School.*, **18**, 104-108.
- EISA E. A. (1946). Distribution of Histamine. *J. Roy. Egypt. med. Association*, **29**, 134.
- EISEN H. N. (1946). Diaminoxidase (histaminase) activity of kidney and other organs in the hypersensitive state. *Amer. J. Physiol.*, **146**, 56-60.
- EMMELIN N. (1945). On the presence of histamine in plasma in a physiologically form. *Acta Physiol. Scand.*, **11**, suppl. 34, 71 P.
- EMMELIN N. (1951). The disappearance of injected histamine from the blood stream. *Acta Physiol. Scand.*, **22**, 379-390.
- EULER U. S. VON (1948-1949). Nor adrenaline und histamin als Wirkstoffe vegetativen Nerven. *Z. Vitamin, Hormon, Fermentforsch.*, **2**, 596-608.
- EULER U. S. VON (1949). Histamine as a specific constituent of certain autonomic nerve fibres. *Acta Physiol. Scand.*, **19**, 85-93.
- FELDBERG W. et KELLAWAY C. H. (1937). *Aust. J. exp. Biol. Med. Sci.*, **15**, 81.
- FELDBERG W. et LOESER (1954). Histamine content of human skin in different clinical disorders. *J. Physiol. Lond.*, **126**, 286-292.
- FELDBERG W. et MILES A. A. (1953). Regional variations of increased permeability of skin capillaries induced by a histamine liberator and their relation to the histamine content of the skin. *J. Physiol. Lond.*, **120**, 205-213.
- FELDBERG W. et PATON W. D. M. (1951). Release of histamine from skin and muscle in the cat by opium alkaloids and other histamine liberators. *J. Physiol. Lond.*, **114**, 490-509.
- FELDBERG W. et TALESNIK J. (1953). Reduction of tissue histamine by compound 48/80. *J. Physiol. Lond.*, **120**, 550-568.
- FRAZER M. M. et RAPHAËL R. A. (1952). A synthesis of histamine from but-2-yne 1-4 diol. *J. chem. Soc.*, 226-228.
- FURTH J., HAGEN P. et HIRSCH E. I. (1957). Transplantable mastocytoma in the mouse containing histamine heparine and 5-hydroxytryptamine. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **95**, 824-828.
- GATÉ J., PELLERAT J., BABEL M. et MURA M. (1944). Recherches sur l'histaminémie, l'histaminurie en dermatologie et le taux physiologique de l'histamine cutanée. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **138**, 542.
- GIAJA J. (1940). Léthargie obtenue chez le Rat par la dépression barométrique. *C. R. Acad. Sci. Paris*, **210**, 80-82.
- GOTH A., ALLMAN R. M., MERRITT BEN C. et HOLMAN J. (1951). Effect of cortisone on histamine liberation induced by tween in the dog. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **78**, 848-852.
- GRAHAM H. T., HANNEGAN T. W. et NOURSE C. M. (1956). Dependence of tissue histamine content on local histidine decarboxylase activity. *Biochim. Biophys. Acta*, **20**, 243-250.
- GROSSBERG A. L. (1955). Cité par McINTOSH F. C. « Histamine and Intracellular particles ». *Ciba Foundation Symposium*, Londres, 1956, Churchill éd.
- GUSTASSOHN B., KAHLSON G. et ROSENGREN E. (1957). Biogenesis of histamine studied by distribution and urinary excretion in germ free reared and not germ free rats fed a histamine free diet. *Acta Physiol. Scand.*, **41**, 217-228.
- HAEGER K. et KAHLSON G. (1952). Distribution of histamine and histaminase in the gastro-intestinal mucosa of fed and starved cats. *Acta Physiol. Scand.*, **25**, 230-242.
- HAGEN P. (1954). Intracellular distribution of histamine in dog liver. *Brit. J. Pharmacol.*, **9**, 100-102.
- HALPERN B. N. (1942). Les antihistaminiques de synthèse. Essais de chimiothérapie des états allergiques. *Arch. int. Pharmacol. Thér.*, **68**, 339-409.
- HALPERN B. N. (1953). Histamine, antihistaminiques de synthèse et processus inflammatoires. *The Symposium on the mechanism of Inflammation Montreal*, 316-324.
- HALPERN B. N. (1956). Histamine release by long chain molecules. *Ciba Foundation Symposium*, Londres, 1956, Churchill éd.

- HALPERN B. N. (1957). Histamine et Allergie. *Acquisitions Médicales Récentes*, Flammarion éd., 209-224.
- HALPERN B. N. (1958). Substances histamino-libératrices et processus de libération d'histamine endogène. *Livre des Rapports du III^e Congrès International d'Allergologie*, Flammarion éd., 385-410.
- HALPERN B. N., BIOZZI G., BRIOT M. et BÉNACERRAF B. (1953). Modalités de la recharge des tissus en histamine après sa déplétion par une substance histamino-libératrice et action empêchante de la cortisone sur cette recharge. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **147**, 1180-1184.
- HALPERN B. N. et BRIOT M. (1952). Libération d'histamine par la peau de Rat sous l'effet du contact avec le dextran *in vitro*. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **146**, 1552.
- HALPERN B. N. et BRIOT M. (1956). Mécanisme histaminique de l'action de la polyvinylpyrrolidone chez le Chien. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **147**, 643.
- HALPERN B. N. et BRIOT M. (1954). Modalités de la déplétion de l'histamine cutanée par le dextran chez le Rat. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **148**, 959-963.
- HALPERN B. N. et BRIOT M. (1956). Action des hormones cortico-surréaliennes sur le métabolisme de l'histamine endogène. *Rev. Franç. Études clin. biol.*, **1**, 151-164.
- HALPERN B. N., BRIOT M., LIACOPOULOS P. et MORPURGO Cl. (1956). Modifications du taux de l'histamine tissulaire au cours de la croissance chez le jeune raton. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **150**, 1157-1161.
- HALPERN B. N., BRIOT M., LIACOPOULOS P., NEVEU Th. et BRANELLEC A. (1956). Propriétés histamino-libératrices d'une butylamine substituée : le 1935 L. chez le Chien. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **150**, 1302-1306.
- HALPERN B. N., BRIOT M., MOUTON D. et TRUFFERT J. (1955). Corrélation entre la libération de l'histamine et du potassium cellulaire. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **149**, 1233.
- HALPERN B. N., LIACOPOULOS P. et LIACOPOULOS-BRIOT M. (1957). Libération de 5-hydroxytryptamine chez le Rat sous l'influence de substances histamino-libératrices. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **151**, 1692-1696.
- HALPERN B. N., LIACOPOULOS-BRIOT M. et LIACOPOULOS P. (1958). Recherches sur le modalités de la protection croisée exercée par les diverses substances histamino-libératrices chez le Rat albinos. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **152**, 285-291.
- HALPERN B. N., LIACOPOULOS P. et LIACOPOULOS-BRIOT M. (1959). Recherches sur les substances exogènes et endogènes agissant sur la perméabilité capillaire et leurs antagonistes. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **119**, 56-101.
- HALPERN B. N., LIACOPOULOS-BRIOT M., NEVEU Th. et LIACOPOULOS P. (1957). Propriétés histamino-libératrices d'une butylamine substituée : le 1935 L. chez le Rat. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **151**, 853-858.
- HALPERN B. N., MUSSO E. et NEVEU Th. (1955). Action of the histamine releaser polyvinylpyrrolidone on capillary permeability in dogs. *Brit. J. Pharmacol.*, **10**, 223-229.
- HALPERN B. N., NEVEU Th. et BRANELLEC A. (1957). Données nouvelles sur l'action inhibitrice de la cortisone sur le métabolisme de l'histamine endogène chez le Rat. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **151**, 858-863.
- HALPERN B. N., NEVEU Th. et WILSON C. W. M. (1958). Distribution et sort de l'histamine radiomarkée au ¹⁴C sur le noyau imidazol dans l'organisme animal. *II^e Conférence Internationale des Nations Unies sur l'utilisation de l'Énergie Atomique à des fins pacifiques*, Genève, 1958.
- HALPERN B. N. et PACAUD A. (1951). Technique de prélèvement d'échantillons de sang chez les petits animaux de laboratoire par ponction du plexus ophtalmique. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **145**, 1465-1466.
- HALPERN B. N. et STIFFEL Cl. (1955). Modifications de la température cutanée après injection intraveineuse de polyvinylpyrrolidone (P.V.P.) chez le Chien et ses relations avec la libération d'histamine. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **149**, 35-39.
- HARDWICK D. C. (1954). Age changes in the histamine content of rat skin. *J. Physiol. Lond.*, **124**, 157-165.
- HARRIS G. W., JACOBSON D. et KAHLSON G. (1951). The occurrence of histamine in cerebral region related to the hypophysis. *Acta Physiol. Scand.*, **25** suppl., 89, 37 P.
- HECHT V. G. et WEESE H. (1943). Periston, ein neuer Blutflussigkeit ersatz. *Munch. Med. Wochenschr.*, **90**, 11.
- HOLMGREN H. et WILANDER O. (1937). Beitrag Zur Kenntnis der Chemie und funktion der Ehrlichschen Mastzellen. *Ztschr. f. mikr. Anat. Forsch.*, **42**, 242-278.
- HOLTZ P., HEISE R. et SPREYER W. (1938). Fermentative bildung und Zerstörung von Histamin und Tyramin. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, **188**, 589-592.
- HOLTZ P. et WESTERMANN (1956). Ueber die Dopade - carboxylase und histidine decarboxylase des Nervengewebes. *Arch. Exp. Path. u. Pharmacol.*, **227**, 538-546.

- JAQUES R. (1954). Lung histamine and susceptibility to pulmonary oedema in the rat. *Brit. J. Exp. Path.*, **35**, 209-213.
- JORPES J. E. (1946). *Heparin in the treatment of thrombosis*, 2^e édition, London University Press.
- KAPELLER-ADLER R. (1944). Investigations on the activity of the histaminase in normal and toxemic pregnancy. *Biochem. J.*, **38**, 270-274.
- KAPLAN et DAVIS (1953). Binding of histamine by animal proteins. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **84**, 218-220.
- KARJALA S. A. et TURNQUEST B. W. (1955). The characterization of two methylimidazole-acetic acids as radioactive histamine metabolites. *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 635-638.
- KELLER R., BURKARD W., GRANDJEAN E., ABT K. et BREGER (1957). Age changes in the urinary histamine excretion of rats. *Amer. J. Physiol.*, **190**, 293-296.
- KENTEN R. H. et MANN P. J. G. (1952). Oxidation of amines by extracts of pea seedlings. *Biochem. J.*, **50**, 360-369.
- KRAMER M. (1956). Significance of histamine liberation by 48/80, dextran and egg white-Navnyn. *Schwiederberg's Arch. Exptl. Path. Pharmacol.*, **228**, 340-346.
- KRANTZ J. C., CARR C. J., BIRD J. G. et COOK S. (1948). Pharmacodynamic studies of polyoxyalkylene derivatives of hexitol anhydride partial fatty acid esters. *J. Pharm. Exp. Ther.*, **93**, 188-195.
- LANDIS E. M., JONAS L., ANGEVINE M. et ERB W. (1932). Passage of fluid and protein fluid through human capillary wall during venous congestion. *J. Clin. Invest.*, **11**, 717-734.
- LARSSON B. (1957). Effect of compound 48/80 on blood pressure and plasma histamine level on normal dogs and on dogs with mastocytoma. *Acta Physiol. Scand.*, **39**, 12-21.
- LECOMTE J. (1955). Libération de l'histamine endogène chez l'Homme. *Arch. Inter. Pharmacodyn.*, **101**, 375-376.
- LEGER J. et MASSON G. (1948). Studies on egg white sensitivity in rat : influence of endocrine glands. *Ann. of Allergy*, **6**, 131-143.
- LEGER J., MASSON G. et PRADO J. L. (1947). Hypersensitivity to egg white in rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **64**, 366-370.
- LEITCH J. L., DEBLEY V. G. et HALEY T. J. (1956). Endogenous histamine excretion in the rat as influenced by x-ray irradiated and compound 48/80. *Amer. J. Physiol.*, **187**, 307-311.
- LEMARCHE M. et DEMANGE J. M. (1956). Le taux de l'histamine dans le poumon du cobaye. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **150**, 1427-1428.
- LEWIS Th. (1927). *The blood vessels of the human skin and their responses*. Shaw and Son, éd., London.
- LINDELL S. E. et SCHAYER R. W. (1958). The renal removal of injected ¹⁴C histamine from the blood in dogs. *Brit. J. Pharmacol.*, **19**, 44-51.
- LOUBATIÈRES A. (1948). L'injection de polyvinylpyrrolidone déclenche chez le Chien un choc grave et prolongé. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **142**, 1340.
- McHENRY E. et GAVIN G. (1932). Histamine : I. The histamine-histaminase reaction. — II. Purification. — III. Species distribution. *Biochem. J.*, **26**, 1365.
- McINTOSH F. C. (1955). Histamine and intracellular distribution. *Symposium of the Ciba Foundation*, Churchill éd.
- McINTOSH F. C. et PATON W. D. M. (1947). The release of histamine by amidine and other compounds. *Abstr. Comm. XVII^e Inter. Physiol Congress*, Oxford, 240-241.
- McINTOSH F. C. et PATON W. D. M. (1949). The liberation of histamine by certain organic bases. *J. Physiol. Lond.*, **109**, 190-219.
- McINTIRE F. C., ROTH L. W. et SHOW J. L. (1947). The purification of histamine for bioassay. *J. Biol. Chem.*, **170**, 537-544.
- McINTIRE F. C., ROTH L. W. et SPROULL M. (1950). Cité par UNGAR, 1953. *Intern. Arch. Allergy*, **4**, 251-258.
- MARSHALL L. H. et HANNA C. H. (1958). Circulatory reaction of dogs and rats to P.V.P. or dextran after 48/80. *Proc. Soc. Exptl. Biol.*, **97**, 587-590.
- MARTIN J. et VALENTA A. (1939). Histaminegehalt von organen der weissen Ratte. *Arch. Exp. Path. u. Pharmacol.*, **193**, 305-307.
- MARUNO Y. (1958). Effects of cortisone on histamine, histaminase and histidine decarboxylase in allergic reactions of rats. *Annales Paediatrici Japonici*, **4**, 263-292 et 415-441.
- MILLICAN R. C. (1953). The acetylation of histamine in normal and enterectomized rats. *Arch. of Biochem.*, **42**, 399-405.
- MILLICAN R. C., ROSENTHAL M. S. et TABOR H. (1949). On the metabolism of histamine. A. — Urinary excretion following oral administration. B. — Conjugation *in vitro*. *J. Pharmacol.*, **97**, 4-13.
- MONGAR J. L. et SCHILD H. O. (1952). A comparison of the effects of anaphylactic shock and of chemical histamine releasers. *J. Physiol. Lond.*, **118**, 461-478.

- MONGAR J. L. et SCHILD H. O. (1956). Effect of antigen and organic bases on intracellular histamine in guinea-pig. *J. Physiol. Lond.*, **131**, 207-219.
- MONGAR J. L. et SCHILD H. O. (1957). Effect of temperature on the anaphylactic reaction. *J. Physiol. Lond.*, **135**, 320-338.
- MOREL F. et AEBERHARDT A. (1957). La distribution de l'eau chez le Lapin en hypothermie. Étude expérimentale à l'aide de radio-sodium et d'eau tritiée. *Rev. Franç. Étude Clin. Biol.*, **2**, 782-788.
- MOREL F. et COMBRISSE A. (1957). Les échanges de sodium durant l'hypothermie. Étude expérimentale à l'aide de radio-sodium chez le Lapin. *Rev. Franç. Étude Clin. Biol.*, **2**, 703-716.
- MOTA I., BERALDO W. T., FERRI A. G. et JUNQUEIRA L. C. V. (1954). Intracellular distribution of histamine. *Nature*, **174**, 698.
- MOTA I., JUNQUEIRA L. C. V., BERALDO W. T. et FERRI A. G. (1954). Action on peptone on mast cells on dogs. *Nature*, **173**, 547-548.
- NISHIYAMA R., TASAKA K. et IRVINO S. (1957). *Acta Med. Okayama*, **11**, 133.
- OHKURA Y. (1957). Pharmacological studies on histaminase activity in the body. III. — Distribution of tissue histaminase activity in the body and effects of some agents on it. *Okayama Igakkai. Zasshi*, **69**, 1997-2009.
- PARATT J. R. et WEST G. B. (1957). 5-hydroxytryptamine and tissue mast cells. *J. Physiol. Lond.*, **137**, 169-178.
- PARROT J. L. et LABORDE CL. (1951). Captation de l'histamine par l'héparine. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **145**, 1047.
- PARROT J. L. et REUSE J. (1954). Rôle physiologique et physiopathologique de l'histamine. *J. Physiol. Paris*, **46**, 99-221.
- PASTEUR VALLERY-RADOT, MAURIC G. et HUGO A. (1934). Influence de l'hyperthermie et de l'hypothermie provoquées sur le choc anaphylactique et sur la sensibilisation du Lapin. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **117**, 989-990.
- PATON W. D. M. (1951). Compound 48 /80 : a potent histamino-liberator. *Brit. J. Pharmacol.*, **6**, 499-508.
- PATON W. D. M. (1955). Histamine metabolism. *Internat. Arch. Allergy N. Y.*, **6**, 203-229.
- PATON W. D. M. (1957). Histamine release by compounds of simple chemical structure. *Pharmacol. Rev.*, **9**, 269-328.
- PISANI S., SANCHEZ DE LA VEGA W., POIRON J. M. et BOCCIOLESI L. (1957). Determinacion de la histaminasa en los organos de animales. *Semana. Med. Buenos-Aires*, **111**, 436-440.
- POPIELSKI L. (1920). Imidazoläthylamin und die Organextrakte β -imidazoläthylamin als mächtigen Erreger der Magendrösen. *Pflüg. Arch. exp. Physiol.*, **178**, 214-236.
- QUIVY D. (1956). La coagulation sanguine chez le Chien au cours de divers chocs libérateurs d'héparine ou d'histamine. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **150**, 429-437.
- RICKETTS C. R. (1951). Chemistry of dextran and its derivatives. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **44**, 558.
- RILEY J. F. (1953 a). The effects of histamino-liberators on the mast cells of the rat. *J. Path. Bact.*, **65**, 471-479.
- RILEY J. F. (1953 b). Histamine in tissue mast cells. *Science*, **118**, 332.
- RILEY J. F. et WEST G. B. (1953). The presence of histamine in tissue mast cells. *J. Physiol. Lond.*, **120**, 528-537.
- ROBERTS M. et ADAM H. M. (1950). New methods for the quantitative estimation of free and conjugated histamine in body fluids. *Brit. J. Pharmacol.*, **5**, 526-541.
- ROCHA E SILVA M. (1939). Libération de l'histamine par la perfusion du poumon du Cobaye au moyen de la trypsine. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **130**, 186.
- ROCHA E SILVA (1944). Recent advances concerning histamine problem. *J. Allergy*, **15**, 319-413.
- ROCHA E SILVA M., SCROGGIE A. E., FIDLER E. et JAKES L. B. (1947). Liberation of histamine and heparine by peptone from isolated dog's liver. *Proc. Soc. Exptl. Biol.*, **64**, 141-146.
- RODBARD S., SAIKI H., MALIN A. et YOUNG C. (1951). Significance of changes in plasma and extracellular volume induced hypothermia. *Amer. J. Physiol.*, **167**, 485-487.
- ROSE B. et BROWNE J. S. L. (1938). Distribution and rate of disappearance of intravenously injected histamine in rats. *Amer. J. Physiol.*, **124**, 412-420.
- ROSE B. et BROWNE J. S. L. (1941). The effect of adrenalectomy on the histamine content of the tissue of the rat. *Amer. J. Physiol.*, **131**, 589-594.
- ROSE B., KARADY S. et BROWNE J. S. L. (1940). The histaminase content of the tissues of the rat and the effect of histamine pretreatment. *Amer. J. Physiol.*, **129**, 219-225.
- SANYAL R. K. et WEST G. B. (1956). Binding of histamine in mammalian tissues. *Nature*, **178**, 1293.
- SATAKE K., ANDO S. et FUJITA H. (1953). *J. Biochem. Tokyo*, **40**, 299.

- SCHAYER R. W. (1952 *a*). The metabolism of ring-labeled histamine. *J. Biol. Chem.*, **196**, 469.
- SCHAYER R. W. (1952 *b*). Biogenesis of histamine. *J. Biol. Chem.*, **199**, 245-250.
- SCHAYER R. W. (1956). The metabolism of histamine in various species. *Brit. J. Pharmacol.*, **11**, 472-473.
- SCHAYER R. W. (1959). Catabolism of physiological quantities of histamine *in vivo*. *Physiol. Rev.*, **39**, 116-125.
- SCHAYER R. W., DAVIS K. J. et SMILEY R. L. (1955). Binding of histamine *in vitro* and its inhibition by cortisone. *Amer. J. Physiol.*, **192**, 54-56.
- SCHAYER R. W. et KARJALA S. A. (1956). Ring N-methylation : a major route of histamine metabolism. *J. Biol. Chem.*, **221**, 307.
- SCHAYER R. W., KWANG YING TAI WU et SMILEY R. L. (1954 *a*). Sources of urinary histamine in the rat. *Amer. J. Physiol.*, **179**, 481-485.
- SCHAYER R. W., SMILEY R. L. et DAVIS K. J. (1954 *b*). Inhibition by cortisone (adrenocortical preparation) of binding of new histamine in rat tissues. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **87**, 590-592.
- SCHAYER R. W., SMILEY R. L. et DAVIS K. J. (1956). Formation and binding of histamine by rat tissues *in vitro*. *Amer. J. Physiol.*, **187**, 63-65.
- SCHULER W. (1952). Zur Hemmung der diaminoxydase (histaminase). *Experientia*, **8**, 230-232.
- SELYE H. (1937). Studies on adaptation. *Endocrinology*, **21**, 169-188.
- SLOMKA M. B. et GOTH A. (1956). Nature of refractoriness to histamine liberators. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **96**, 30-32.
- SMITH A. N. (1953). Release of histamine by the histamino-liberator compound 48/80 in cats. *J. Physiol. Lond.*, **121**, 517-538.
- STACEY M. et WOOLEY J. M. (1942). The nature of the carbohydrate residue in ovomucoid. *J. Chem. Soc.*, 550.
- STAUB A. M. et BOVET D. (1937). Action de la thymoxyéthyl-diéthylamine (929 F) et des éthers phénoliques sur le choc anaphylactique du Cobaye. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **125**, 818-821.
- STEGGERDA F. R., ESSEX H. E. et MANN F. C. (1935). The inactivation of histamine in perfused organs. *Amer. J. Physiol.*, **112**, 70-73.
- SWEDIN B. (1943). Untersuchungen über des Diaminoxidasferment (histaminase). *Acta Med. Scand.*, **114**, 210-215.
- TABOR H. (1951). Diamine oxydase. *J. Biol. Chem.*, **188**, 125.
- TABOR H. et HAYAISHI O. (1955). The excretion of imidazoleacetic acid riboside following the administration of imidazoleacetic acid or histamine to rats. *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 505-506.
- TABOR H., MEHLER A. H. et SCHAYER R. W. (1953). Isotopic measurements on the oxidation of histamine to imidazoleacetic acid *in vivo*. *J. Biol. Chem.*, **200**, 605-607.
- TABOR H. et MOSETTIG E. (1949). Isolation of acetylhistamine from urine following oral administration of histamine. *J. Biol. Chem.*, **180**, 703-706.
- TARRAS-WAHLBERG B. (1937). Ueber den Histamingehalt der Haut nach Ultraviolett bestrahlung. *Klin. Wchnschr.*, **16**, 958-960.
- TINEL J., UNGAR G. et PARROT J. L. (1938). Sur l'histaminémie plasmatique et globulaire. Son évolution au cours du choc peptonique du Chien. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **129**, 267.
- TRETHERWIE E. R. (1947). Age and lung histamine (guinea-pig). *J. of Immunol.*, **56**, 211.
- URBACH K. F. (1949). Nature and probable origin of conjugated histamine excreted after ingestion of histamine. *Proc. Soc. Exptl. Biol. N. Y.*, **70**, 146-152.
- URBACH K. F. et GISCAFRE L. (1948). Identification of histamine in blood by paper chromatography. *Proc. Soc. Exptl. Biol. N. Y.*, **68**, 430-431.
- VALETTE G. et COHEN Y. (1952). Sur une méthode de détection histochemique de l'histaminase (diaminoxydase) dans les tissus. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **146**, 714.
- VOORHEES A. B., BAKER H. J. et PULASKI E. J. (1951). Reactions of albino rats to injections of dextran. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **76**, 254-256.
- VUKOBRATOVIC S. et BATA A. (1957). Hypothermie expérimentale et Allergie. *Presse Médicale*, **1**, 7.
- WATON N. G. (1956). Studies on mammalian histidine decarboxylase. *Brit. J. Pharmacol.*, **11**, 119-127.
- WERLE E. (1936). Ueber die Bildung von Histamin aus Histidin durch tierisches Gewebe. *Biochem. Z.*, **288**, 292-293.
- WERLE E. et HERRMANN H. (1937). Ueber die Bildung von Histamin aus Histidin durch tierisches Gewebe. *Biochem. Z.*, **291**, 105-121.
- WEST G. B. (1955). Histamine in mast cell granules. *J. Pharmacol.*, **7**, 80.

- WESTLING H. (1958). The difference in the metabolism of injected ^{14}C histamine in male and female rats. *Brit. J. Pharmacol.*, **13**, 498.
- WHITEHORN J. C. (1923). « Permutit » as a reagent for amines. *J. Biol. Chem.*, **56**, 751-764.
- WILSON C. W. M. (1954). The metabolism of histamine as reflected by changes in its urinary excretion in the rat. *J. Physiol. Lond.*, **125**, 534-545.
- WINDAUS A. et VOGT W. (1907). Synthèse des Amidazolyethylamins. *Ber. dtsch. Chem. Gesell.*, **40**, 3691.
- ZELLER E. A., BARSKY J. et BERMAN E. R. (1955). Amine oxidases XI. Inhibition of monoamine oxidase by 1-isonicotinoyl-2-isopropylhydrazine. *J. Biol. Chem.*, **214**, 267-274.
- ZELLER E. A., BIRKHÄUSER H., MISLIN H. et WENK M. (1939). Ueber das Vorkommen der Diaminoxydase bei Mensch, Säugetier und Vogel. *Helv. Chim. Acta*, **22**, 1381-1395.
- ZELLER E. A., STERN R. et WENK M. (1940). Ueber die Diamin-diaminoxydase Reaktion-Mitt. *Helv. Chim. Acta*, **23**, 3-17.
-

Le Gérant : G. MASSON.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Histamine et système nerveux.

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 30 avril 1959.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,
J. PÉRÈS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
Jean SARRAILH.



Printed in France.